



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 11 785 T2 2004.07.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 097 153 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 11 785.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE99/01277**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 941 925.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/04021**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.07.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.01.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.05.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 487/04**

A61K 31/505, A61K 31/41

(30) Unionspriorität:

9802574 17.07.1998 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**GUILE, Simon, Loughborough, Leics. LE11 5RH,
GB; SPRINGTHORPE, Brian, Loughborough,
Leics. LE11 5RH, GB**

(54) Bezeichnung: **TRIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDIN-VERBINDUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Verbindung stellt neue Triazolo[4,5-d]pyrimidinverbindungen, ihre Verwendung als Arzneimittel, diese Verbindungen enthaltende Zusammensetzungen und Verfahren zu ihrer Herstellung bereit.

[0002] Thrombozytenadhäsion und -aggregation sind einleitende Ereignisse bei arterieller Thrombose. Die Adhäsion von Thrombozyten an die sub-endotheliale Oberfläche mag eine wichtige Rolle bei der Reparatur geschädigter Gefäßwände spielen, die diesen Vorgang einleitende Thrombozytenaggregation kann jedoch eine akute thrombotische Verstopfung vitaler Gefäßbahnen verursachen, was zu Ereignissen mit hoher Morbidität wie Herzinfarkt und instabiler Angina führt. Darüber hinaus wird der Erfolg von Eingriffen zur Verhinderung bzw. Linderung dieser Zustände, wie beispielsweise Thrombolyse und Angioplastie, durch thrombozytenvermittelte Okklusion bzw. Reokklusion behindert.

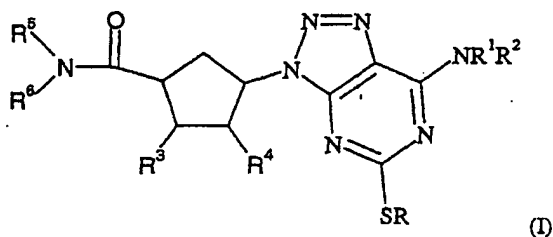
[0003] Zur Thrombozytenaggregation kommt es auf einer Reihe von konvergierenden Pfaden. Dabei ist das abschließende gemeinsame Ereignis, unabhängig von dem ursprünglichen Anlaß, eine Quervernetzung von Thrombozyten durch Bindung von Fibrinogen an eine Membranbindungsstelle, das Glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Die hohe Antithrombozytenwirkung von Antikörpern bzw. Antagonisten für GPIIb/IIIa erklärt sich dadurch, daß sie dieses abschließende gemeinsame Ereignis stören. Die Blutungsprobleme, die mit dieser Klasse von Wirkstoffen beobachtet wurden, können jedoch gleichfalls durch diese Wirkung erklärt werden. Thrombin kann eine Thrombozytenaggregation mehr oder weniger unabhängig von anderen Pfaden bewirken, jedoch ist es unwahrscheinlich, daß größere Mengen an Thrombin vorliegen, ohne daß die Thrombozyten zuvor durch andere Mechanismen aktiviert wurden. Thrombininhibitoren wie Hirudin sind hochwirksame Antithrombosemittel, können jedoch ebenfalls zu übermäßigen Blutungen führen, da sie sowohl als Antithrombozytenmittel als auch als Antikoagulantien wirken (The TIMI 9a Investigators (1994), *Circulation* 90, S. 1624–1630; The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators (1994) *Circulation* 90, S. 1631–1637; Neuhaus K. L. et al. (1994) *Circulation* 90, S. 1638–1642).

[0004] Es wurde gefunden, daß ADP als einer der Hauptmediatoren bei Thrombose wirkt. Daß ADP eine entscheidende Rolle spielt, wird dadurch belegt, daß andere Mittel wie beispielsweise Adrenalin und 5-Hydroxytryptamin (5HT, Serotonin) nur in Gegenwart von ADP eine Aggregation bewirken. Die begrenzte antithrombotische Wirksamkeit von Aspirin könnte darauf zurückzuführen sein, daß es lediglich eine ADP-Quelle blockiert, nämlich das in thromboxanabhängiger Weise nach der Thrombozytenadhäsion freigesetzte ADP (siehe beispielsweise Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), *Br. Med. J.* 308, S. 81–106; Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), *Br. Med. J.* 308, S. 159–168). Aspirin hat keine Wirkung auf eine durch andere ADP-Quellen, wie geschädigte Zellen oder ADP, das unter Bedingungen eines turbulenten Blutstroms freigesetzt wird, verursachte Aggregation. Die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation wird durch den P_{2T}-Rezeptorsubtyp vermittelt, der lediglich auf der Thrombozytenmembran vorkommt. Vor kurzem wurde gezeigt, daß Antagonisten für diesen Rezeptor gegenüber anderen Antithrombosemitteln beträchtliche Vorteile bieten. Dementsprechend besteht ein Bedarf für P_{2T}-Antagonisten als Antithrombosemittel.

[0005] In WO 9828399A sind Triazolo[4,5-d]pyrimidinverbindungen offenbart, die in der 3-Stellung durch eine 2,3-Dihydroxycyclopentancarbonsäureamidgruppe, in der 5-Stellung durch eine Alkylthiolgruppe und in der 7-Stellung durch eine monosubstituierte Aminogruppe substituiert sind. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Thrombozytenaggregation in Zusammenhang stehen.

[0006] In WO 9703084A sind Triazolo[4,5-d]pyrimidinverbindungen offenbart, die in der 3-Stellung durch eine 2,3-Dihydroxycyclopentangruppe (in der 1-Stellung durch eine mit einem Carbonsäurederivat substituierte Ethyl- oder Ethenylgruppe substituiert), in der 5-Stellung durch eine Alkylthiolgruppe und in der 7-Stellung durch eine disubstituierte Aminogruppe substituiert sind. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Thrombozytenaggregation in Zusammenhang stehen.

[0007] Es wurde nun gefunden, daß eine Reihe von Triazolo[4,5-d]pyrimidinderivaten P_{2T}-Rezeptorantagonisten sind. Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung werden daher Verbindungen der Formel (I):



in welcher

R für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht;

R¹ für C₁₋₄-Alkyl steht;

R² für C₁₋₆-Alkyl oder eine C₃₋₈-Cycloalkylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, SO₂NR⁸R⁹ und gegebenenfalls durch ein

oder mehrere Halogenatome substituiertes C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, steht;

R³ und R⁴ beide für Hydroxy stehen;

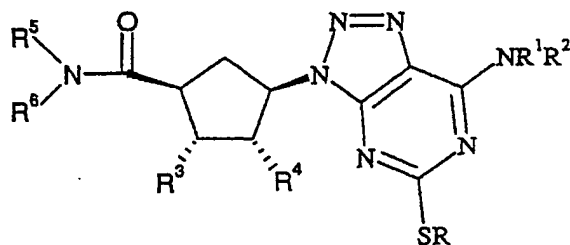
R⁵ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht, und R⁶ für gegebenenfalls durch C₃₋₆-Cycloalkyl substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht, oder R⁶ für C₃₋₆-Cycloalkyl steht, oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten Ring bilden;

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Solvate bereitgestellt.

[0008] Alkylgruppen, alleine oder als Teil einer anderen Gruppe, können geradkettig oder verzweigt sein.

[0009] Die Verbindung der Formel (I) weist vorzugsweise die folgende Stereochemie auf:



(Ia)

[0010] R steht vorzugsweise für Methyl oder Propyl.

[0011] R¹ steht vorzugsweise für Methyl.

[0012] R² steht vorzugsweise für Cyclopropyl, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, 4-Chlorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 4-(Aminosulfonyl)phenyl oder 4-(Methylaminosulfonyl)phenyl.

[0013] R⁵ steht vorzugsweise für Wasserstoff.

[0014] R⁶ steht vorzugsweise für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy oder Halogen. Besonders bevorzugt steht R⁶ für Ethyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-Fluorethyl.

[0015] Zu den besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen:

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2,3-Dihydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2,3-Dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-Difluorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Chlorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,

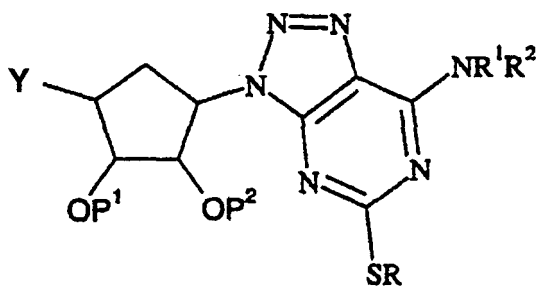
[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Aminosulfonylphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl[2-(4-methylaminosulfonylphenyl)cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-(2-Fluorethyl)-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl[2-phenylcyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

und pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Solvate davon.

[0016] Gemäß der Erfindung wird weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, bei dem man eine Verbindung der Formel (II):



(II)

wobei R, R¹ und R² wie in Formel (I) definiert sind oder geschützte Derivate davon sind, P¹ und P² für Wasserstoff oder Schutzgruppen stehen und Y für CO₂H steht, mit einer Verbindung der Formel (III):

R⁵R⁶NH

(III)

wobei R⁵ und R⁶ wie in Formel (I) definiert sind, umgesetzt, und gegebenenfalls anschließend in beliebiger Reihenfolge:

- ein oder mehrere funktionelle Gruppen in andere funktionelle Gruppen umwandelt
- gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt
- ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat bildet.

[0017] Beispiele für geeignete Gruppen, für die sowohl P¹ als auch P² unabhängig voneinander stehen können, sind C₁₋₆-Alkyl (vorzugsweise Methyl), Benzyl, (C₁₋₆-Alkyl)₃Si (vorzugsweise Trimethylsilyl) und eine C(O)-C₁₋₆-Alkylgruppe (vorzugsweise Acetyl). Vorzugsweise bilden die beiden Gruppen P¹ und P² zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring; so stehen die beiden Gruppen P¹ und P² zusammen beispielsweise für ein Alkyliden wie Methyliden oder besonders bevorzugt Isopropyliden, oder ein Alkoxy-methyliden wie Ethoxymethyliden.

[0018] Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) und (III) wird vorzugsweise in Gegenwart eines Kupplungsmittels unter Anwendung von aus der Peptidsynthese bekannten Methoden durchgeführt (siehe M. Bodanszky und A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, 1984). Geeignete Kupplungsmittel sind beispielsweise 1,1'-Carbonyldiimidazol und Dicyclohexylcarbodiimid; das bevorzugte Kupplungsmittel ist Brom-tris-pyrrolidinophosphoniumhexafluorphosphat oder Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorphosphat in Gegenwart von N,N-Diisopropylethylamin. Die Umsetzung wird vorzugsweise in N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF) durchgeführt, vorzugsweise bei einer Temperatur von -15° bis 120°C, besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 0°C bis Raumtemperatur.

[0019] Schutzgruppen können unter Anwendung bekannter Reaktionsbedingungen eingeführt und abgespalten werden. Die Anwendung von Schutzgruppen ist ausführlich in "Protective Groups in Organic Chemistry", herausgegeben von J W F McOmie, Plenum Press (1973), und "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Auflage, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991), beschrieben.

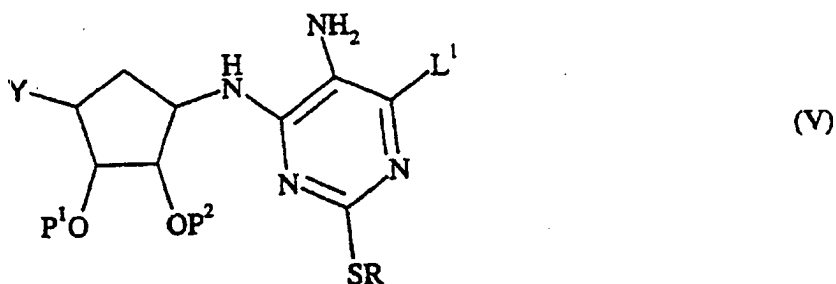
[0020] Zu den alternativen Methoden zur Aktivierung von Verbindungen der Formel (II), in denen Y für CO₂H steht, gehört die Bildung eines Acylhalogenids oder eines Essigsäureanhydrids. Säureanhydride lassen sich durch Behandlung mit einem Acylhalogenid wie z. B. Essigsäurechlorid in Gegenwart einer Base wie z. B. Pyridin oder durch Behandlung mit einem wassererziehenden Mittel wie Essigsäureanhydrid oder Phosphorpen-toxid in einem inerten Lösungsmittel darstellen. Acylhalogenide können durch Behandeln der Säure mit einem Halogenierungsmittel wie beispielsweise P(III)-, P(V)- oder S(IV)-Halogeniden wie Phosphor-trichlorid gebildet werden. Acylhalogenide können auch durch eine Austauschreaktion der Säure mit einem Acylhalogenid wie z. B. Oxalsäurebromid dargestellt werden. Die Umsetzungen können im Halogenierungsmittel oder Acylhalogenid als Lösungsmittel oder in anderen inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid bei einer Temperatur von 0 bis 150°C durchgeführt werden. Die Aktivierung erfolgt vorzugsweise durch Behandeln mit Oxalsäurechlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur.

[0021] Die Entschützung kann unter Anwendung allgemein im Stand der Technik bekannter Methoden erfolgen. So wird beispielsweise die Entschützung der Gruppen P¹/P² vorzugsweise wie folgt durchgeführt:

- (i) steht einer oder beide der Reste P¹ und P² für C(O)-C₁₋₆-Alkyl, so kann man diese Gruppen durch basische Hydrolyse abspalten, beispielsweise mit einem Metallhydroxid, vorzugsweise einem Alkali-hydroxid wie Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid, oder einem quarternären Ammoniumhydroxid, in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol oder wässrigem Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von 10° bis 100°C; vorzugsweise liegt die Temperatur um Raumtemperatur; oder durch saure Hydrolyse mit einer Mineralsäure wie HCl oder einer starken organischen Säure wie Trichloressigsäure in einem Lösungsmittel wie wässrigem 1,4-Dioxan;
- (ii) steht einer oder beide der Reste P¹ und P² für (C₁₋₆ Alkyl)₃Si, so kann man sie beispielsweise unter Verwendung einer Fluoridionenquelle wie zum Beispiel Tetra-n-butylammoniumfluorid oder Flußsäure abspalten;
- (iii) steht einer oder beide der Reste P¹ und P² für eine C₁₋₆-Alkylgruppe, so kann man diese Gruppen beispielsweise unter Verwendung von Bortribromid abspalten;
- (iv) steht einer oder beide der Reste P¹ und P² für eine Benzylgruppe, so kann man sie durch Hydrogenolyse mit einem Übergangsmetallkatalysator wie beispielsweise Palladium-auf-Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Druck von 1 bis 5 bar in einem Lösungsmittel wie Essigsäure abspalten; und/oder
- (v) stellen die beiden Reste P¹ und P² für Alkyliden oder ein Alkoxyalkyliden, so kann man sie beispielsweise unter Anwendung einer Mineralsäure oder einer organischen Säure, vorzugsweise unter Anwendung von wässriger 2 M Salzsäure in Methanol/1,4-Dioxan oder wässriger Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur, abspalten.

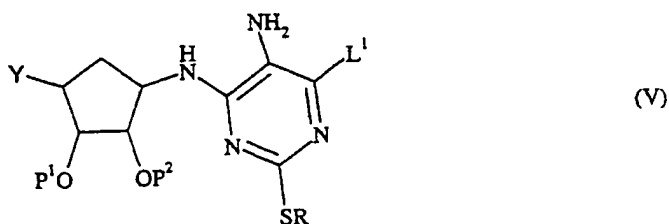
[0022] Verbindungen der Formel (III) sind im Handel erhältlich.

[0023] Verbindungen der Formel (II), in denen Y für CO_2H , CONR^5R^6 oder $\text{CO}_2\text{R}'$ steht, lassen sich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV):



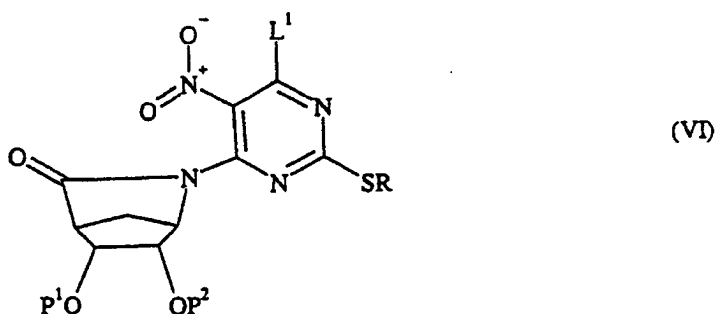
in welcher R, P^1 , P^2 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, L^1 für eine Abgangsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, steht, und R' für eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, mit einem Amin NHR^1R^2 oder einem Salz von NHR^1R^2 , wobei R^2 wie oben definiert ist, in Gegenwart einer Base darstellen. Zu den geeigneten Salzen von NHR^1R^2 gehören die Hydrochloride. Geeignete Basen sind beispielsweise organische Basen wie Triethylamin oder anorganische Basen wie Kaliumcarbonat. Die Amine NHR^1R^2 können unter Anwendung von in H Nishiyama et al., Bull. Chem. Soc., Jpn., 1995, 68, 1247, P. Newman, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Band 1, Amines and Related Compounds; Optical Resolution and Information Centre: Manhattan College, Riverdale, N. Y., 1978, S. 120, J. Vallgarda et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1994, 461, beschriebenen Vorschriften dargestellt werden. Bestimmte Amine NHR^1R^2 sind neue Verbindungen und bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung.

[0024] Verbindungen der Formel (IV) lassen sich durch Diazotieren einer Verbindung der Formel (V):



in welcher R, Y, L^1 , P^1 und P^2 wie oben definiert sind, mit einem Metallnitrit, beispielsweise einem Alkalinitrit, insbesondere Natriumnitrit in verdünnter wäßriger Säure, beispielsweise 2 M HCl, oder mit einem C_{1-6} -Alkylnitrit in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von -20 bis 100°C darstellen; bevorzugte Bedingungen sind Isoamylnitrit in Acetonitril bei 80°C .

[0025] Verbindungen der Formel (V), in der Y für CO_2H steht, lassen sich durch Reduktion und Hydrolyse einer Verbindung der Formel (VI) darstellen:

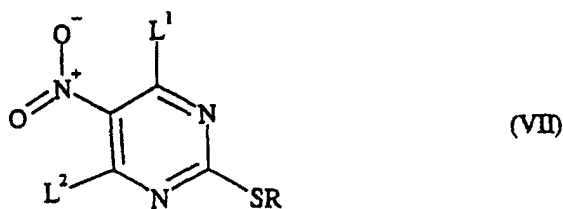


in welcher R, L^1 , P^1 und P^2 wie oben definiert sind. Die Reduktion kann beispielsweise durch Hydrierung mit einem Übergangsmetallkatalysator bei einer Temperatur um Raumtemperatur erfolgen, zum Beispiel mit Palladium-auf-Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre, vorzugsweise bei einem Druck von 1 bis 5 Atmosphären, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol, oder mit Eisen in einem sauren Lösungsmittel wie Essigsäure bei einer Temperatur von ungefähr 100°C .

[0026] Zur Darstellung einer Verbindung der Formel (V), in der Y für CO_2H steht, nach der obigen Reaktion, kann man die Hydrolyse der von der Verbindung der Formel (VI) abgeleiteten Verbindung mit einer Mineralsäure wie HCl oder einer starken organischen Säure wie Trifluoressigsäure in einem Lösungsmittel wie wäßrigem 1,4-Dioxan bei einer Temperatur von 20 bis 150°C durchführen. Vorzugsweise werden Reduktion und Hydrolyse gleichzeitig mit Eisen in einem sauren Lösungsmittel, beispielsweise Essigsäure, das ein Erdalkalihalogenid, beispielsweise Calciumchlorid, enthält, bei einer Temperatur von etwa 80°C durchgeführt.

[0027] Zur Darstellung einer Verbindung der Formel (V), in der R⁹ für C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl steht, wird die Verbindung der Formel (VI) mit Eisen in Essigsäure bei einer Temperatur von 50 bis 80°C behandelt, so daß die Nitrogruppe reduziert wird. Das so erhaltene Zwischenprodukt wird dann mit Natriumborhydrid in einer Mischung von Wasser und C₁₋₆-Alkylalkohol oder Benzylalkohol bei einer Temperatur um Raumtemperatur behandelt.

[0028] Eine Verbindung der Formel (VI) läßt sich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (VII):



in der L¹ und R wie oben definiert sind und L² für eine Abgangsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, steht, wobei L¹ und L² vorzugsweise gleich sind, mit einer Verbindung der Formel (VIII):



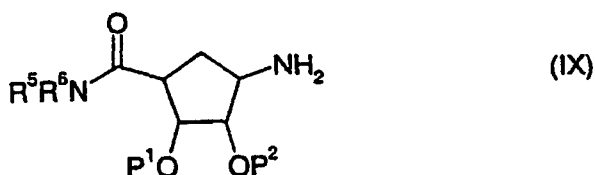
in der P¹ und P² wie oben definiert ist, in Gegenwart einer Base wie C₁₋₆-Alkyl-M oder MH, wobei M für ein Metall, beispielsweise Butyllithium, steht, in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) bei einer Temperatur von -10 bis 100°C darstellen.

[0029] Vorzugsweise verwendet man Natriumhydrid in THF bei Raumtemperatur. Die Verbindung der Formel (VIII) weist vorzugsweise die folgende Stereochemie auf, so daß die obigen Umsetzungen eine Verbindung der Formel (Ia) liefern:

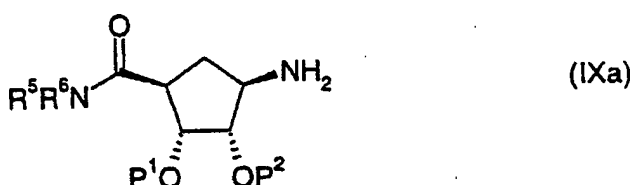


[0030] Eine Verbindung der Formel (VII) läßt sich ausgehend von 4,6-Dihydroxy-2-mercaptopyrimidin durch Alkylierung mit RL³, wobei R wie oben definiert ist und L³ für eine geeignete Abgangsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, steht, und anschließende Nitrierung, woraufhin die beiden Alkohole in die Abgangsgruppen L¹ und L² umgewandelt werden, darstellen.

[0031] Eine Verbindung der Formel (V), in der Y für CONR⁵R⁶ steht, kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel (VII), in der P¹, P², R¹, R⁵, R⁶, L¹ und L² wie oben definiert sind, in einem geeigneten Lösungsmittel wie 1,4-Dioxan in Gegenwart einer Base wie N,N-Diisopropylethylamin und anschließende Reduktion der Nitrogruppe dargestellt werden. Verbindungen der Formel (IX) lassen sich unter Anwendung der in WO9528160 beschriebenen Vorschriften darstellen. Die Verbindung der Formel (IX) weist vorzugsweise die folgende Stereochemie auf, so daß die obigen Umsetzungen eine Verbindung der Formel (Ia) liefern:



[0032] Die Gruppe SR kann durch Oxidation des Schwefels, beispielsweise unter Verwendung von Oxone®

oder mCPBA, und anschließende Behandlung mit einer Verbindung RSM, in der R für eine andere Gruppe R steht und M für ein Metall wie Natrium steht, umgewandelt werden.

[0033] Alle neuen Zwischenprodukte bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung.

[0034] Salze von Verbindungen der Formel (I) lassen sich darstellen, indem man die freie Säure oder ein Salz davon oder die freie Base oder ein Salz bzw. ein Derivat davon mit einem oder mehreren Äquivalenten der entsprechenden Base (beispielsweise gegebenenfalls durch C₁₋₆-Alkyl substituiertes Ammoniumhydroxid oder ein Alkali- oder Erdalkalihydroxid) bzw. Säure (beispielsweise eine Halogenwasserstoffsäure (insbesondere HCl), Schwefelsäure, Oxalsäure oder Phosphorsäure) umsetzt. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel bzw. Medium durchgeführt werden, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel, in dem das Salz löslich ist, z. B. Wasser, Ethanol, THF oder Diethylether, welches im Vakuum abgezogen werden kann, oder durch Gefriertrocknung. Bei der Umsetzung kann es sich auch um ein metathetisches Verfahren handeln, oder die Umsetzung wird an einem Ionenaustauscherharz durchgeführt. Nichttoxische physiologisch unbedenkliche Salze sind bevorzugt, jedoch können auch andere Salze ihren Nutzen haben, z. B. bei der Isolierung bzw. Reinigung des Produktes.

[0035] Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als P_{2T}-Rezeptorantagonisten. Dementsprechend eignen sich die Verbindungen zur Verwendung in der Therapie, vor allem der Kombinationstherapie, wobei sie insbesondere zur Verwendung als: Inhibitoren der Thrombozytenaktivierung, -aggregation und -degranulation, Antithrombosedmittel oder zur Behandlung bzw. Prophylaxe von instabiler Angina, Koronarangioplastie (PTCA), Herzinfarkt, Perithrombolysse, primären arteriellen thrombotischen Komplikationen einer Arteriosklerose wie z. B. thrombotischem oder embolischem Schlaganfall, peripherer Gefäßkrankheit, Herzinfarkt mit oder ohne Thrombolysse, arteriellen Komplikationen aufgrund von Eingriffen bei arteriosklerotischen Erkrankungen wie z. B. Angioplastie, Endarterektomie, Stent-Plazierung, Transplantationen von Herz- und anderen Gefäßen, thrombotischen Komplikationen chirurgischer oder mechanischer Schädigungen wie Gewebebergung nach Trauma als Folge eines Unfalls oder eines chirurgischen Eingriffs, rekonstruktiven operativen Eingriffen einschließlich Haut- und Muskellappen, Zuständen mit einer diffusen Komponente, bei der es zu einem thrombotischen/Thrombozytenverzehr kommt, wie z. B. disseminierter intravaskulärer Koagulation, thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, hämolytischem urämischem Syndrom, thrombotischen Komplikationen bei Septikämie, Adult Respiratory Distress Syndrome, Anti-Phospholipid-Syndrom, Heparin-induzierter Thrombozytopenie und Prä-Eklampsie/Eklampsie oder Venenthrombose wie Tiefvenenthrombose, venookklusiver Krankheit, hämatologischen Zuständen wie myeloproliferative Krankheit, einschließlich Thrombozythämie, Sichelzellenkrankheit; oder zur Prävention von mechanisch induzierter Thrombozytenaktivierung in vivo, wie kardiopulmonärem Bypass und extrakorporaler Membranoxigenation (Prävention von Mikrothromboembolismus), mechanisch induzierter Thrombozytenaktivierung in vitro, wie die Verwendung zur Konservierung von Blutprodukten, z. B. Thrombozytenkonzentraten, oder Shunt-Verstopfung wie bei Nierendialyse und Plasmapherese, Thrombose als Sekundärerscheinung nach Gefäßschäden/-entzündung wie Vaskulitis, Arteritis, Glomerulonephritis, entzündlicher Darmerkrankung und Organtransplantatabstoßung, Zuständen wie Migräne, Raynoudsche Gangrän, Bildung/Ausbreitung von atheromatösen Plaques, vaskuläre Stenose/Restenose und anderen entzündlichen Zuständen wie Asthma, bei denen von Thrombozyten abgeleitete Faktoren im Krankheitsprozeß impliziert sind, indiziert sind.

[0036] Gemäß der Erfindung wird weiterhin die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der obigen Erkrankungen bereitgestellt. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung der obigen Erkrankungen, bei dem man einem an einer solchen Erkrankung leidenden Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht.

[0037] Die Verbindungen können topisch, z. B. an die Lunge und/oder die Atemwege, in Form von Lösungen, Suspensionen, HFA-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen, oder systemisch, z. B. durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Pillen, Kapseln, als Sirup, als Pulver oder als Granulat, oder parenteral als sterile parenterale Lösungen oder Suspensionen, subkutan, rektal als Zäpfchen oder transdermal verabreicht werden.

[0038] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für sich alleine oder als eine die erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmittel, Adjuvans oder Trägerstoff enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht werden. Besonders bevorzugt sind Zusammensetzungen, die keine Materialien enthalten, die eine Nebenwirkung, z. B. eine allergische Reaktion, auslösen können.

[0039] Trockenpulverformulierungen und unter Druck stehende HFA-Aerosole von erfindungsgemäßen Verbindungen können durch orale oder nasale Inhalation verabreicht werden. Zur Inhalation ist die Verbindung zweckmäßigerweise feinteilig.

[0040] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mittels eines Trockenpulverinhalationsgerätes verabreicht werden. Bei dem Inhalationsgerät kann es sich um ein Einzeldosis- oder Mehrfachdosisinhalationsgerät, z. B. ein durch Einatmen aktiviertes Trockenpulverinhalationsgerät, handeln.

[0041] Eine Möglichkeit besteht darin, die feinteilige Verbindung mit einem Trägerstoff, z. B. einem Mono-, Di- oder Polysaccharid, einem Zuckeralkohol oder einem anderen Polyol zu mischen. Geeignete Trägerstoffe sind beispielsweise Zucker und Stärke. Alternativ dazu kann man die feinteilige Verbindung mit einer anderen Substanz beschichten. Es ist weiterhin möglich, die Pulvermischung in Hartgelatine kapseln abzufüllen, die jeweils die gewünschte Wirkstoffdosis enthalten.

[0042] Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das feinteilige Pulver zu kleinen Kügelchen zu verarbeiten, die während des Inhalationsvorgangs zerfallen. Man kann dieses sphäronisierte Pulver in das Arzneimittelreservoir eines Mehrfachdosisinhalationsgeräts, z. B. des als Turbohaler® bekannten Geräts, füllen, wobei eine Dosierungsvorrichtung die gewünschte Dosis abmißt, die dann vom Patienten inhaliert wird. Mit diesem System wird dem Patienten der Wirkstoff mit oder ohne Trägerstoff verabreicht.

[0043] Bei der die erfindungsgemäße Verbindung enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung kann es sich zweckmäßigerweise um Tabletten, Pillen, Kapseln, Sirupe, Pulver oder Granulate zur oralen Verabreichung, um sterile parenterale oder subkutane Lösungen, um Suspensionen zur parenteralen Verabreichung oder um Zäpfchen zur rektalen Verabreichung handeln.

[0044] Zur oralen Verabreichung kann man den Wirkstoff mit einem Adjuvans oder einem Trägerstoff, z. B. Laktose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopektin, Cellulosederivaten, einem Bindemittel wie Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon und einem Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyethylenglykol, Wachsen, Paraffinen und dergleichen vermischen und dann zu Tabletten verpressen. Benötigt man überzogene Tabletten, so kann man die wie oben beschrieben hergestellten Kerne mit einer konzentrierten Zuckerlösung, die beispielsweise Gummi arabicum, Gelatine, Talk, Titandioxid und dergleichen enthalten kann, beschichten. Alternativ dazu kann man die Tablette mit einem geeigneten, in einem leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel oder einem wäßrigen Lösungsmittel gelösten Polymer beschichten.

[0045] Zur Herstellung von Weichgelatine kapseln kann man die Verbindung z. B. mit einem Pflanzenöl oder Polyethylenglykol mischen. Hartgelatine kapseln können ein Granulat der Verbindung enthalten, wobei man entweder die obengenannten Hilfsstoffe für Tabletten, z. B. Laktose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken, Cellulosederivate oder Gelatine verwendet. Hartgelatine kapseln können auch mit Flüssigkeiten oder Halbfeststoffen des Arzneistoffs gefüllt werden.

[0046] Flüssige Zubereitungen zur oralen Verabreichung können in Form von Sirupen oder Suspensionen vorliegen, beispielsweise als Lösungen, die die Verbindung enthalten, wobei der Rest aus Zucker und einem Gemisch aus Ethanol, Wasser, Glycerin und Propylenglykol besteht. Derartige flüssige Zubereitungen können gegebenenfalls Farbstoffe, Geschmacksverbesserer, Saccharin und Carboxymethylcellulose als Verdickungsmittel oder andere wohlbekanntes Hilfsstoffe enthalten.

[0047] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die NMR-Spektren in den Beispielen wurden auf einem Varian Unity Inova 300- oder 400-Spektrometer aufgenommen, und die MS-Spektren wurden wie folgt gemessen: EI-Spektren wurden auf einem VG 70-250S- oder einem Finnigan Mat Incos-XL-Spektrometer aufgenommen, APCI-Spektren wurden auf einem Finnigan Mat SSQ7000- oder Micromass Plattform-Spektrometer aufgenommen. Präparative HPLC-Trennungen wurden im allgemeinen unter Verwendung von Novapak®, Bondapak®- oder Hypersil®-Säulen, die mit BDSC-18-Umkehrphasenkieselgel gepackt waren, durchgeführt. Flash-Chromatographie (in den Beispielen als (SiO₂) angegeben) wurde mit Matrix-Kieselgel von Fisher, 35–70 µm, durchgeführt.

Beispiel 1

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

a)

[3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[[6-Chlor-5-nitro-2-(propylthio)-4-pyrimidinyl]amino]-N-ethyltetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0048] Eine Lösung von [3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-4-Amino-N-ethyltetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid (14,0 g) (hergestellt wie in WO 9528160 beschrieben) in 1,4-Dioxan (15 ml) wurde im Verlauf von 5 Minuten bei 10°C zu einer gerührten Lösung von 4,6-Dichlor-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin (32,9 g) (hergestellt wie in WO 9703084 beschrieben) in 1,4-Dioxan gegeben. Dann wurde N,N-Diisopropylethylamin (16 ml) zugesetzt, und die Mischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde eingeengt und der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Ether : Isohexan 4 : 1 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (17,3 g) erhielt. MS (APCI) 460 (M + H⁺, 100%).

b)

[3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-Chlor-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyltetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0049] Eine Lösung des Produkts aus Schritt a) (32,0 g) in Essigsäure (300 ml) wurde mit Eisenpulver (40,0 g) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann über Celite abfiltriert, wobei mit Essigsäureethylester (3 \times 150 ml) nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von 150 ml eingengt und dann auf 10°C abgekühlt. Natriumnitrit (7,5 g) in Wasser (25 ml) wurde zugesetzt, und die Lösung wurde im Verlauf von 40 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Dann wurde Wasser (200 ml) zugegeben, und der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser (100 ml) und Isohexan (100 ml) gewaschen, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (26,4 g) erhielt.
MS (APCI) 441 (M + H⁺, 100%).

c)

[3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6a α]]-N-Ethyltetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0050] Eine Mischung des Produkts aus Schritt b) (800 mg), (1R-trans)-N-Methyl-2-phenylcyclopropanaminhydrochlorid (hergestellt wie von C. Kaiser et al., J. Org. Chem., 1962, 27, 768–773 beschrieben, unter Verwendung von (1R-trans)-2-Phenylcyclopropanamin, [R-(R*,R*)]-2,3-Dihydroxybutandioat (1 : 1), hergestellt wie von L. A. Mitscher et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 2044 beschrieben) (366 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (1,5 ml) in Dichlormethan (50 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Isohexan : Essigsäureethylester 2 : 1 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (990 mg) erhielt.
MS (APCI) 552 (M + H⁺, 100%).

d)

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydro-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

[0051] Eine Lösung des Produkts aus Schritt c) (275 mg) in Trifluoressigsäure (16 ml) und Wasser (4 ml) wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt, mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet und eingengt, und der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Dichlormethan : Methanol 97 : 3 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (242 mg) erhielt.
Schmp. 154–157°C

MS (APCI) 512 (M + H⁺, 100%).

NMR δ H (d₆-DMSO, 90°) 7,58 (1H, s), 7,32–7,17 (5H, m), 4,98 (1H, q), 4,81 (1H, d), 4,66 (1H, d), 4,46 (1H, q), 4,18 (1H, q), 3,16–2,95 (8H, m), 2,77–2,72 (1H, m), 2,41–2,23 (3H, m), 1,66–1,52 (3H, m), 1,47–1,43 (1H, m), 1,04 (3H, t), 0,94 (3H, t).

Beispiel 2

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

a)

[3aR-[3 α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 α]]-N-Ethyltetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylsulfonyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0052] Eine Suspension des Produkts aus Beispiel 1, Schritt c) (680 mg) in Ethanol (25 ml) wurde mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (85%, 1,0 g) versetzt, und die so erhaltene Lösung wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (100 ml) aufgenommen, mit 10%iger wässriger Natriummetabisulfidlösung (2 \times 80 ml) und 10%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 \times 50 ml) gewaschen und dann getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Essigsäureethylester : Isohexan 1 : 1 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (780 mg) erhielt.
MS (APCI) 584 (M + H⁺, 100%).

b)

[3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6a α]]-N-Ethyltetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0053] Eine gerührte Lösung des Produkts aus Schritt a) (390 mg) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde mit Natriumthiomethanolat (300 mg) versetzt. Die Mischung wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeeengt, und der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Isohexan : Essigsäureethylester 2 : 1 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (329 mg) erhielt.
MS (APCI) 524 (M + H⁺, 100%).

c)

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

[0054] Die Titelverbindung wurde gemäß der Methode von Beispiel 1, Schritt d), unter Verwendung des Produkts aus Schritt b) dargestellt.
Schmp. 152–153°C
MS (APCI) 484 (M + H⁺, 100%).
NMR δ H (d₆-DMSO, 90°) 7,59 (1H, s), 7,32–7,17 (5H, m), 5,00 (1H, q), 4,83 (1H, d), 4,68 (1H, d), 4,46 (1H, q), 4,19 (1H, q), 3,57 (4H, s), 3,16–2,95 (2H, m), 2,80–2,73 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,36–2,20 (3H, m), 1,59–1,52 (1H, m), 1,47–1,41 (1H, m), 1,04 (3H, t).

Beispiel 3

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2,3-Dihydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

a)

[3aR-[3a α ,4 α ,6 α ,6a α]]-6-([5-Amino-6-chlor-2-(propylthio)-4-pyrimidin]amino)tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0055] Eine gerührte Lösung von [3aS-[3a α ,4 β ,7 β ,7a α]]-5-[6-Chlor-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin-4-yl]tetrahydro-2,2-dimethyl-4,7-methano-1,3-dioxo[4,5-c]pyridin-6-(3aH)-on (10,0 g) (hergestellt wie in WO 9703084 beschrieben) und Calciumchlorid (4,45 g) in Ethanol (140 ml) wurde mit Eisenpulver (10,0 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten lang auf Rückfluß erhitzt und dann über Celite abfiltriert, wobei mit heißem Ethanol nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (9,3 g) erhielt.
MS (FAB) 405, 403 (M + H⁺), 405 (100%).

b)

[3aR-[3a α ,4 α ,6 α ,6a α]]-6-[7-Chlor-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0056] Eine Lösung des Produkts aus Schritt a) (9,28 g) in Acetonitril (80 ml) wurde mit Isoamylnitrit (6,02 ml) versetzt, und die Lösung wurde 1 Stunde lang auf 70°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Essigsäureethylester : Isohexan 2 : 1 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (7,9 g) erhielt.
MS (FAB) 416, 414 (M + H⁺), 414 (100%).

c)

[3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6a α]]-Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[2-phenylcyclopropyl)methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0057] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde gemäß der Methode von Beispiel I, Schritt c), unter Verwendung des Produkts aus Schritt b) dargestellt.
MS (APCI) 525 M + H⁺, 100%).

d)

[3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6a α]]-Tetrahydro-N-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-6-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3yl]-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0058] Eine Lösung von N,N-Diisopropylethylamin (0,2 ml), Bromtrispyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (224 mg) und dem Produkt aus Schritt c) (210 mg) in Dichlormethan (20 ml) wurde mit Ethanolamin (0,06 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Dichlormethan : Methanol 98 : 2 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (180 mg) erhielt.

MS (APCI) 568 (M + H⁺, 100%).

e)

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2,3-Dihydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3yl]cyclopentancarbonsäureamid

[0059] Eine Lösung des Produkts aus Schritt d) (470 mg) in 1,4-Dioxan (5 ml) und 2 M wässriger Salzsäure (5 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt, und der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Dichlormethan : Methanol 97 : 3 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (90 mg) erhielt.

MS (APCI) 568 (M + H⁺, 100%).

NMR δ H (d₆-DMSO, 90°) 7,59 (1H, t), 7,30–7,18 (5H, m), 4,90 (1H, m), 4,82 (1H, d), 4,68 (1H, d), 4,47 (1H, m), 4,35 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,42 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,10–2,90 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,40–2,20 (3H, m), 1,64–1,50 (3H, m), 1,42 (1H, m), 0,93 (3H, t).

Beispiel 4

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(3,4-Difluorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid

a)

[3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6a α]]-6-[7-[2-(3,4-Difluorphenyl)cyclopropylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-carbonsäureamid

[0060] Eine Mischung der Produkte von Beispiel 1, Schritt b) (299 mg), (1R-trans)-2-(3,4-Difluorphenyl)-N-methylcyclopropanamin, [R-(R*,R*)]-2,3-Dihydroxybutandioat (1 : 1) (hergestellt wie in WO 9905143 beschrieben) (283 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (0,47 ml) in Dichlormethan (8 ml) wurden 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde getrocknet und eingeeengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (330 mg) erhielt.

MS(APCI) 574 (M + H⁺, 100%).

b)

1S-1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]1-4-[7-[2-(3,4-Difluorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid

[0061] Eine Mischung des Produkts aus Schritt a) (180 mg), Methyljodid (59 μ l) und Kaliumcarbonat (130 mg) wurde zusammen in N,N-Dimethylformamid (2 ml) 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Wässriges Ammoniumchlorid wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene blaßgelbe Feststoff wurde mit TFA (3 ml) in Wasser (3 ml) versetzt und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Wässriges Natriumhydrogencarbonat wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und eingeeengt, wodurch man die Titelverbindung (103 mg) erhielt.

Schmp. 183–185°C

MS (APCI) 548 (M + H⁺, 100%).

NMR δ H (d₆-DMSO) 7,61 (1H, s), 7,33–7,26 (2H, m), 7,10–7,07 (1H, m), 4,9–4,92 (1H, m), 4,83–4,82 (1H, m), 4,70–4,68 (1H, m), 4,48–4,20 (1H, m), 4,19–4,16 (1H, m), 3,55 (4H, s), 3,08–3,04 (4H, m), 3,01–2,93 (1H, m), 2,79–2,73 (1H, m), 2,40–2,21 (3H, m), 1,68–1,57 (3H, m), 1,49–1,44 (1H, m), 1,08 (3H, t), 0,94 (3H, t).

Beispiel 5

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Chlorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid

a) (1R-trans)-N-[2-(4-Chlorphenyl)cyclopropyl]acetamid

[0062] Eine Lösung von (1R-trans)-2-(4-Chlorphenyl)cyclopropanamin (0,72 g) (hergestellt wie in WO 9905143 beschrieben) in 1 M Natriumhydroxid (5 ml) wurde mit Essigsäureanhydrid (0,5 ml) versetzt und 1 Stunde lang gerührt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan und Essigsäureethylester extrahiert (jeweils dreimal), und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (0,92 g) erhielt.

MS (APCI) 210, 212 (M + H⁺) 210 (100%).

b) (1R-trans)-N-[2-(4-Chlorphenyl)cyclopropyl]-N-methylacetamid

[0063] Natriumhydrid (228 mg, 60%ige Dispersion in Öl) wurde zu einer Lösung des Produkts aus Schritt a) (0,92 g) und Methyljodid (0,4 ml) in THF (6 ml) gegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden lang gerührt. Wäßriges Ammoniumchlorid wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit Diethylether extrahiert (dreimal). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (SiO₂, Isohexan : Essigsäureethylester 1 : 3 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (1,78 g) erhielt.

MS (APCI) 224, 226 (M + H⁺) 224 (100%).

c) (1R-trans)-2-(4-Chlorphenyl)-N-methylcyclopropanamin-hydrochlorid

[0064] Eine Lösung des Produkts aus Schritt b) (914 mg) in 4 M. Salzsäure (4 ml) wurde 8 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wurde azeotrop mit Toluol destilliert und darin mit Aceton/Isohexan verrieben, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (850 mg) erhielt.

Schmp. 150–1°C

MS (APCI) 182 (M – Cl⁻, 100).

d)

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Chlorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid

[0065] Eine Mischung der Produkte von Schritt c) (120 mg), Beispiel 1, Schritt b) (220 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (0,35 ml) in Dichlormethan (8 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde mit Trifluoressigsäure (3 ml) in Wasser (3 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und eingeeengt, und das Rohprodukt wurde umkristallisiert (Acetonitril), wodurch man die Titelverbindung (129 mg) erhielt.

Schmp. 166–168°C

MS (APCI) 546, 548 (M + H⁺), 546 (100%).

NMR δ H (d₆-DMSO) 7,93 (1H, m), 7,37–7,35 (2H, m), 7,28–7,25 (2H, m), 5,12–5,10 (1H, m), 4,99–4,93 (2H, m), 4,47–4,40 (1H, m), 4,12–4,09 (1H, m), 3,33 (1H, s), 3,12–3,05 (3H, m), 2,76–2,70 (1H, m), 2,33–2,20 (3H, m), 1,65–1,48 (4H, m), 1,03 (3H, t), 0,95 (3H, t).

Beispiel 6

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Aminosulfonylphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid

a) (1R-trans)-N-2-Phenylcyclopropylacetamid

[0066] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde wie für Beispiel 6, Schritt a), unter Verwendung von (1R-trans)-2-Phenylcyclopropanamin, [R-(R*,R*)]-2,3-Dihydroxybutandioat (1 : 1) (hergestellt wie von L.A Mitscher et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 2044 beschrieben) dargestellt.

MS (APCI) 176 (M + H⁺, 100%).

b) (1R-trans)-N-Methyl-N-2-phenylcyclopropylacetamid

[0067] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde wie für Beispiel 6, Schritt b), unter Verwendung des Produkts aus Schritt a) dargestellt.

MS (APCI) 190 (M + H⁺, 100%).

c) (1S-trans)-4-[2-(N-Methylacetylamino)cyclopropyl]benzolsulfonylchlorid

[0068] Das Produkt aus Schritt b) (2,17 g) wurde bei -78°C mit Chlorsulfonsäure (8 ml) versetzt und dann auf 20°C erwärmen gelassen und 20 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde in Eiswasser (100 ml) gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert (dreimal). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (3,48 g) erhielt.

MS (APCI) 288, 290 (M + H⁺), 288 (100%).

d) (1S-trans)-N-[2-(4-Aminosulfonylphenyl)cyclopropyl]-N-methylacetamid

[0069] Eine Mischung des Produkts aus Schritt c) (1,74 g) in konz. wäßrigem Ammoniak (5 ml) wurde 1,5 Stunden lang auf 50°C erhitzt. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (achtmal), und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (SiO₂, Dichlormethan : Methanol 14 : 1 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (1,30 g) erhielt.

NMR δH (d₆-DMSO) 7,73 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,25 (2H, s), 3,03–2,98 (1H, m), 2,84 (3H, s), 2,44–2,37 (1H, m), 2,00 (3H, s), 1,56–1,41 (2H, m).

e) (1S-trans)-4-[2-(Methylamino)cyclopropyl]benzolsulfonamid-hydrochlorid

[0070] Eine Lösung des Produkts aus Schritt d) (1,19 g) in 4 M HCl (7 ml) wurde 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (782 mg) erhielt.

Schmp. 173–4°C

MS (APCI) 227 (M – Cl⁻, 100%).

f)

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Aminosulfonylphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid

[0071] Eine Mischung des Produkts aus Schritt e) (144 mg), des Produkts aus Beispiel 1, Schritt b) (219 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (0,21 ml) in THF (5 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Wäßrige Natriumdihydrogenphosphatlösung wurde zugesetzt und die Mischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (dreimal). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft, und der Rückstand wurde in Essigsäure (4 ml) und Wasser (1 ml) gelöst und 3 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, und wäßriges Ammoniak wurde zugesetzt und wieder abgedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch (SiO₂, Dichlormethan : Methanol 11 : 1 als Laufmittel) gereinigt, und das Rohprodukt wurde mit Ether verrieben, wodurch man die Titelverbindung (224 mg) erhielt.

Schmp. 132–5°C

MS (APCI) 591 (M + H⁺, 100%).

NMR δH (d₆-DMSO) 7,92 (1H, t), 7,75 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,31 (2H, s), 4,98 (1H, q), 4,46–4,41 (1H, m), 4,11 (1H, t), 4,00–2,90 (9H, m), 3,09 (2H, Quintett), 2,72 (1H, dq), 2,38–2,18 (2H, m), 1,80–1,44 (4H, m), 1,02 (3H, t), 0,91 (3H, s).

Beispiel 7

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl-2-(4-methylaminosulfonylphenyl)cyclopropyl]-amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

a) (1S-trans)-N-Methyl-N-[2-(4-methylaminosulfonylphenyl)cyclopropyl]acetamid

[0072] Eine Mischung des Produkts aus Beispiel 7, Schritt c) (1,74 g) in 40%igem wäßrigem Methylamin (6

ml) wurde 1,5 Stunden lang auf 50°C erhitzt. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (7mal). Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, und das Rohprodukt wurde chromatographisch (SiO₂, Dichlormethan : Methanol 11 : 1 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (1,40 g) erhielt.
NMR δH (d₆-DMSO) 7,67 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,31 (1H, s), 3,07–2,99 (1H, m), 2,83 (3H, s), 2,43–2,38 (4H, m), 2,00 (3H, s), 1,58–1,41 (2H, m).

b) (1S-trans)-N-Methyl-4-[2-(methylamino)cyclopropyl]benzolsulfonamid-hydrochlorid

[0073] Eine Lösung des Produkts aus Schritt a) (1,37 g) in 4 M HCl (7 ml) wurde 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand kristallisiert (Isopropanol), wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung (1,01 g) erhielt.
Schmp. 174–5°C
MS (APCI) 241 (M – Cl⁻, 100%).

c)

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl[2-(4-methylaminosulfonylphenyl)cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

[0074] Die Titelverbindung wurde gemäß der Methode von Beispiel 7, Schritt f), unter Verwendung des Produkts aus Schritt b) und des Produkts aus Beispiel 1, Schritt b) dargestellt.
Schmp. 124–6°C
MS (APCI) 604 (M + H⁺, 100%).
NMR δH (d₆-DMSO) 7,91 (1H, t), 7,70 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,39 (1H, q), 5,05 (1H, s), 4,97 (1H, q), 4,44 (1H, m), 4,11 (1H, q), 4,00–2,85 (7H, m), 3,12 (2H, Quintett), 2,72 (1H, dt), 2,43–2,18 (3H, m), 2,41 (3H, d), 1,80–1,43 (4H, m), 1,03 (3H, t), 0,87 (3H, s).

Beispiel 8

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-N-(2-Fluorethyl)-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid

[0075] Eine Lösung von N,N-Diisopropylethylamin (110 µl), 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (39 mg), 2-(1H-Benzotriol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat (81 mg) und des Produkts von Beispiel 3, Schritt c) (110 mg) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde mit 2-Fluorethylamin-hydrochlorid (23 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann in zwei 2 N HCl gegossen, und der so erhaltene Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch man einen weißen Feststoff erhielt. Dieser Feststoff, in Methanol (2 ml), wurde mit Trifluoressigsäure (3 ml) in Wasser (2 ml) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N Kaliumcarbonatlösung basisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt, und das Rohprodukt wurde chromatographisch (SiO₂, Dichlormethan : Methanol 98 : 2 als Laufmittel) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (74 mg) erhielt.
Schmp. 141–143°C
MS (APCI) 530 (M + H⁺, 100%).
NMR δH (d₆-DMSO) 8,20–8,18 (1H, m), 7,34–7,20 (5H, m), 5,14–5,12 (1H, m), 5,02–4,98 (2H, m), 4,54–4,50 (1H, m), 4,56–4,43 (1H, m), 4,38–4,34 (1H, m), 4,14–4,13 (1H, m), 3,45–3,42 (2H, m), 3,19–2,89 (4H, m), 2,83–2,81 (2H, m), 2,35–2,25 (2H, m), 1,59–1,54 (3H, m), 0,93 (3H, t).

BIOLOGISCHE ASSAYS

Zubereitung gewaschener Thrombozyten

[0076] Venöses Humanblut (100 ml) von einem gesunden Probanden wurde zu gleichen Teilen auf 3 Röhrchen verteilt, die jeweils 3,2%iges Trinatriumcitrat (4 ml) als Antikoagulationsmittel enthielten. Die Röhrchen wurden 15 Minuten lang bei 240 g zentrifugiert, was ein thrombozytenreiches Plasma (PRP) ergab, dem Prostacyclin (PGI₂ 300 ng·ml⁻¹) zugesetzt wurde, um die Thrombozyten während des Waschvorgangs zu stabilisieren. Erythrozytenfreies PRP wurde durch zehnmütiges Zentrifugieren bei 125 g und anschließendes 15minütiges Zentrifugieren bei 640 g erhalten, der Überstand wurde verworfen, und das Thrombozytenpellet in den einzelnen Röhrchen wurde jeweils in modifizierter calciumfreier Tyrodes-Lösung (CFT-Lösung) (10 ml,

Zusammensetzung: 137,0 mM NaCl; 11,9 mM NaHCO₃, 0,4 mM Na₂PO₄, 2,7 mM KCl, 1,1 mM MgCl₂ und 5,55 mM Dextrose) resuspendiert, mit 95% O₂/5% CO₂ begast und bei 37°C gehalten. Nach Zugabe von weiterem PGI₂ (300 ng·ml⁻¹) wurde die gepoolte Suspension noch einmal 15 Minuten lang bei 640 g zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und die Thrombozyten wurden in CFT resuspendiert, so daß man eine Thrombozytenkonzentration von 200–250 × 10³·µl⁻¹ erhielt. Die Thrombozyten wurden innerhalb von 30 Minuten für die Bindungsstudien mit radioaktiven Liganden verwendet.

Bindungsassays

[0077] Bindungsassays wurden in Platten mit 96 Vertiefungen durchgeführt, wobei alle Vertiefungen Aliquots von CFT (250 µl), bestehend aus 0,1 µCi [¹²⁵I]-[1S-[1α,2β,3β,4β(E)]]-2,3-Dihydroxy-4-[7-(3-iodprop-2-enylamino)-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäure (50 µl, Endkonzentration 0,18 nM) und gewaschenen Thrombozyten in einer Konzentration von 200–250 × 10³·µl⁻¹ (200 µl, Endkonzentration 160–200 × 10³·µl⁻¹, enthielten. Die Platten wurden bei Raumtemperatur 30 Minuten lang auf einem Plattenschüttler (Stuart Scientific; Modell SO1, Einstellung 6) inkubiert, worauf die Reaktionen durch Filtrieren beendet wurden. Das Filtrieren erfolgte entweder mit einem MACHIII-Zellsammler mit Waschperioden (mit CFT) von 2 × 2 Sekunden auf Whatman GF/B-Filterplatten oder mit einem Wallac-Zellsammler unter Verwendung von bedruckten Glasfaserfiltermatten Typ A, mit einer Waschzeit von 7 Sekunden (mit CFT).

[0078] Die so erhaltenen Filterplatten wurden dann beim MACHIII verriegelt und mit Microscint 20 (50 ml) versetzt, bevor die [¹²⁵I]-Konzentrationen durch Szintillationszählung in einem Packard Topcounter bestimmt wurden, oder die einzelnen Vertiefungen wurden, bei den Wallac-Filtermatten, zur Bestimmung von [¹²⁵I] in einem Riastar-Gammazähler in Gläschen gedrückt.

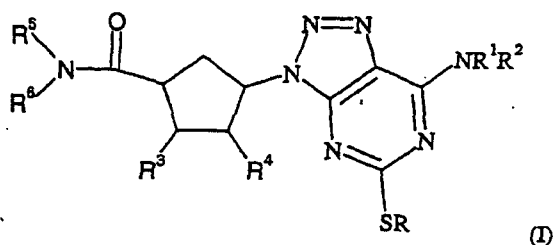
[0079] Die nichtspezifische Bindung wurde in Gegenwart des P2Y_{ADP}-Standardantagonisten 2-Propylthio-D-β,γ-dichlormethylen-ATP (10 µM) wie von Humphries et al., Br. J. Pharmacology (1995), 115, 1110–1116, beschrieben, bestimmt. Alle Verbindungen wurden parallel zu den Kontrollen mit Lösungsmittel über den entsprechenden Konzentrationsbereich jeweils zweimal getestet.

Datenanalyse

[0080] Die Ergebnisse wurden als spezifische Bindung in CPM ausgedrückt und berechnet, indem man die nichtspezifische Bindung von der bei der jeweiligen Konzentration erhaltenen Gesamtbindung subtrahiert. Für die einzelnen Verbindungen wurde durch lineare Interpolation der Konzentrations-Inhibierungs-Kurve mit dem Softwareprogramm Excel eine Bindungsaffinität (IC₅₀) berechnet. Der IC₅₀-Wert ist die Konzentration, bei der eine 50%ige Reduktion für die spezifische Bindung von [¹²⁵I]-[1S-(1α,2β,3β,4α(E)]]-2,3-Dihydroxy-4-[7-(3-iod-prop-2-enylamino)-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäure erzielt wurde. Die Ergebnisse wurden als pKi-Werte angegeben, was dem negativen Logarithmus des IC₅₀ (pIC₅₀) in diesem System (Cheng Prusoff) entspricht.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

R für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht;

R¹ für C₁₋₄-Alkyl steht; R² für C₁₋₆-Alkyl oder eine C₃₋₈-Cycloalkylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, SO₂NR⁸R⁹ und gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiertes C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, steht;

R³ und R⁴ beide für Hydroxy stehen;

R⁵ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht, und R⁶ für gegebenenfalls durch C₃₋₆-Cycloalkyl substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht, oder R⁶ für C₃₋₆-Cycloalkyl steht, oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten Ring bilden;

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen; und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Solvate.

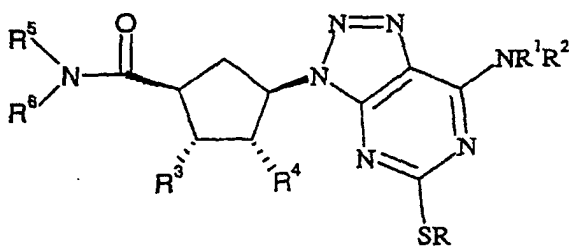
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R für Methyl oder Propyl steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ für Methyl steht.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R² für Cyclopropyl steht, das gegebenenfalls durch Phenyl, 4-Chlorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 4-(Aminosulfonyl)phenyl oder 4-(Methylaminosulfonyl)phenyl substituiert ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R⁵ für Wasserstoff und R⁶ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit der folgenden Stereochemie



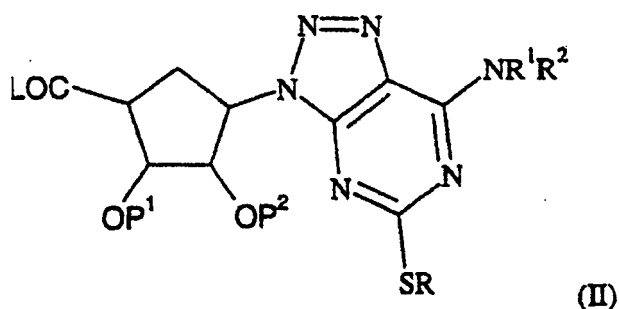
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei denen es sich um:

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2,3-Dihydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2,3-Dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,
 [1,5-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-Difluorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Chlorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Aminosulfonylphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl[2-(4-methylaminosulfonylphenyl)cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-(2-Fluorethyl)-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl[2-phenylcyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid und pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Solvate davon handelt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Kombination mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmittel, Adjuvans oder Träger.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung in der Therapie.

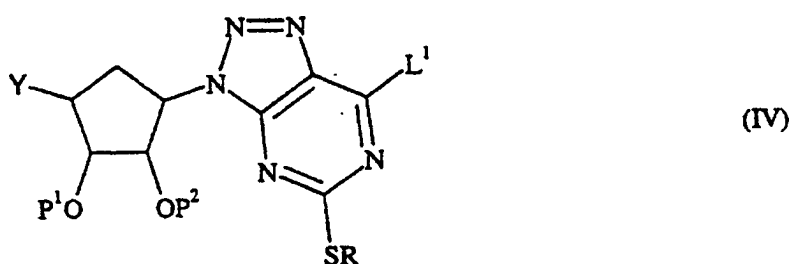
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), bei dem man
 (a) eine Verbindung der Formel (II):



wobei R, R¹ und R² wie in Formel (I) definiert sind oder geschützte Derivate davon sind, P¹ und P² für Wasserstoff oder Schutzgruppen stehen und L für eine Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel (III):



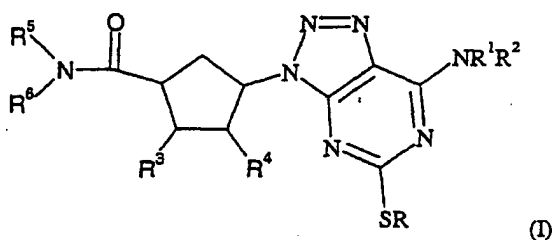
wobei R¹ und R² wie in Formel (I) definiert sind, umgesetzt, oder (b) eine Verbindung der Formel (IV):



wobei Y für CO₂H, CO₂R' oder CONR⁵R⁶ und R, R⁵, R⁶, P¹ und P² wie oben definiert sind und L¹ für eine Abgangsgruppe steht und R' für eine C₁₋₆-Alkyl- oder Benzylgruppe steht, mit einem Amin NHR¹R² oder einem Salz von NHR¹R², wobei R² wie oben definiert ist, umgesetzt und gegebenenfalls im Anschluß an (a) bzw. (b) und in beliebiger Reihenfolge:

- ein oder mehrere funktionelle Gruppen in andere funktionelle Gruppen umwandelt
- gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt
- ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat bildet.

11. Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

R für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht;

R¹ für C₁₋₄-Alkyl steht;

R² für C₁₋₆-Alkyl oder eine C₃₋₈-Cycloalkylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, SO₂NR⁸R⁹ und gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiertes C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, steht;

R³ und R⁴ beide für Hydroxy stehen;

R⁵ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht, und R⁶ für gegebenenfalls durch C₃₋₆-Cycloalkyl substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht, oder R⁶ für C₃₋₆-Cycloalkyl steht, oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten Ring bilden;

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Solvate.

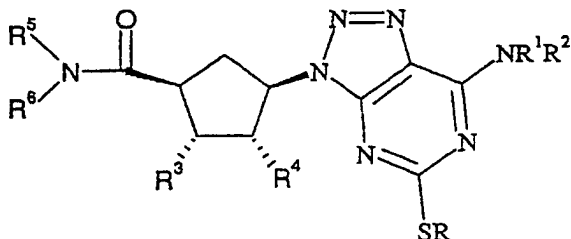
12. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R für Methyl oder Propyl steht.

13. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ für Methyl steht.

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R² für Cyclopropyl steht, das gegebenenfalls durch Phenyl, 4-Chlorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 4-(Aminosulfonyl)phenyl oder 4-(Methylaminosulfonyl)phenyl substituiert ist.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R⁵ für Wasserstoff und R⁶ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiertes C₁₋₆-Alkyl steht.

16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit der folgenden Stereochemie



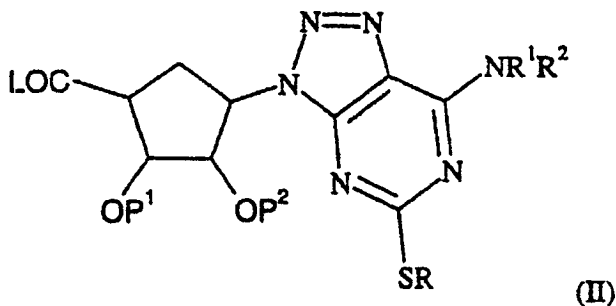
17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei denen es sich um:

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2,3-Dihydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2,3-Dihydroxy-4-[7-[methyl(2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-Difluorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Chlorphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Aminosulfonylphenyl)cyclopropyl]methylamino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarbonsäureamid,
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-Ethyl-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl[2-(4-methylaminosulfonylphenyl)cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid
 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-(2-Fluorethyl)-2,3-dihydroxy-4-[7-[methyl[2-phenylcyclopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyclopentancarbonsäureamid und pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Solvate davon handelt.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Kombination mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmittel, Adjuvans oder Träger.

19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung in der Therapie.

20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), bei dem man (a) eine Verbindung der Formel (II):



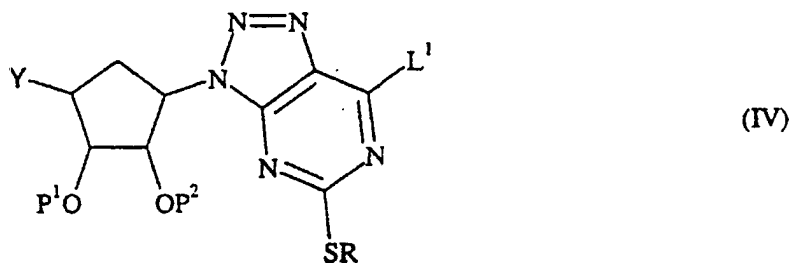
(II)

wobei R, R¹ und R² wie in Formel (I) definiert sind oder geschützte Derivate davon sind, P¹ und P² für Wasserstoff oder Schutzgruppen stehen und L für eine Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel (III):

R⁵R⁶NH

(III)

wobei R^1 und R^2 wie in Formel (I) definiert sind, umgesetzt, oder
 (b) eine Verbindung der Formel (IV):



wobei Y für CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$ oder CONR^5R^6 und R, R^5 , R^6 , P^1 und P^2 wie oben definiert sind und L^1 für eine Abgangsgruppe steht und R' für eine C_{1-6} -Alkyl- oder Benzylgruppe steht, mit einem Amin NHR^1R^2 oder einem Salz von NHR^1R^2 , wobei R^2 wie oben definiert ist, umgesetzt

und gegebenenfalls im Anschluß an (a) bzw. (b) und in beliebiger Reihenfolge:

- ein oder mehrere funktionelle Gruppen in andere funktionelle Gruppen umwandelt
- gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt
- ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat bildet.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen