



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 38 243 A1** 2004.03.04

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 38 243.3**

(22) Anmeldetag: **21.08.2002**

(43) Offenlegungstag: **04.03.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 473/06**

C07D 473/08, C07D 473/04

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE**

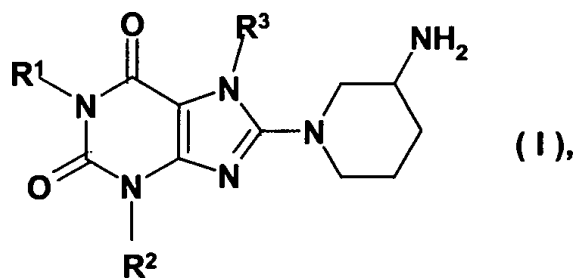
(72) Erfinder:

**Himmelsbach, Frank, Dr., 88441 Mittelbiberach,
DE; Eckhardt, Matthias, Dr., 88400 Biberach, DE;
Langkopf, Elke, Dr., 88447 Warthausen, DE; Mark,
Michael, Dr., 88400 Biberach, DE; Maier, Roland,
Dr., 88400 Biberach, DE; Lotz, Ralf, Dr., 88433
Schemmerhofen, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **8-[3-Amino-piperidin-1-yl]-xanthine, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel**

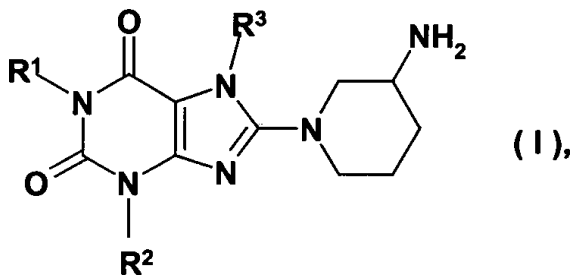
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



in der R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] In der obigen Formel I bedeuten

R¹ eine Methylgruppe,

eine Methylgruppe, die durch eine Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, tert.-Butylcarbonyl- oder eine Cyclohexylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, Nitronaphthyl- oder Dimethylaminonaphthyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl- oder eine Biphenyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Phenylloxadiazolyl-, 5-Methyl-3-phenyl-isoxazolyl-, Phenylpyridinyl-, Indolyl-, Benzothiofenyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Methylisochinolinyl-, (Methoxycarbonylmethylamino)-isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Chinazolinyl-, Methylchinazolinyl-, 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxophthalazinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazolinyl- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,

eine 2-Methoxyethyl-, 2-Phenylxyethyl- oder 2-Cyanethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethyl- oder eine 1-(Phenylcarbonyl)-ethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyanmethylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-, Methoxycarbonylamino-, (Ethyloxycarbonylamino)-carbonylamino- oder eine 2-Oxoimidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-, Methylsulfanyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxymethoxy-Ethyloxycarbonylmethoxy-, Isopropylloxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmethoxy-, Isopropylaminocarbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethoxy- oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Methoxycarbonyl)-ethyloxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethyloxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen substituiert ist oder

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- oder eine -N(CH₃)-CO-O-Gruppe ersetzt sind,

R² ein Wasserstoffatom,

eine Methyl-, Isopropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl- oder Phenylgruppe oder

eine Cyanmethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe und

R³ eine 2-Cyanbenzyl- oder 2,6-Dicyanbenzylgruppe,

eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe

eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,
eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,
eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder
eine 2-Furanylmethyl-Gruppe.

[0003] Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein, desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

[0004] Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe abgespalten ist.

[0005] Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₁₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyloxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel R_p-CO-O-(R_qCR_r)-OH, in dem

R_p eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₈-Alkyloxy-, C₅₋₇-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_q ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_r ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkyloxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxycarbonylgruppe wie die Benzylloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_r)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-O-CO-Gruppe, in denen R_p bis R_r wie vorstehend erwähnt definiert sind, R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen, zu verstehen.

[0006] Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R¹ eine Methylgruppe, die durch eine Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, tert.-Butylcarbonyl- oder eine Cyclohexylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Methyl-naphthyl-, Methoxynaphthyl-, Nitronaphthyl- oder Dimethylaminonaphthyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl- oder eine Biphenyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Phenylloxadiazolyl-, 5-Methyl-3-phenyl-isoxazolyl-, Phenylpyridinyl-, Indolyl-, Benzothiofenyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Methylisochinolinyl-, (Methoxycarbonylmethylamino)-isochi-

noliny-, Cinnoliny-, Chinazoliny-, Methylchinazoliny-, 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinoliny-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinoliny-, 3,4-Dihydro-4-oxo-phthalaziny-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxophthalaziny-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazoliny-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazoliny- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,
eine 2-Methoxyethyl-, 2-Phenylxyethyl- oder 2-Cyanethyl-Gruppe,
eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyanmethylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-, Methoxycarbonylamino-, (Ethylloxycarbonylamino)-carbonylamino- oder eine 2-Oxoimidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,
eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethylloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,
eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-, Methylsulfanyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,
eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxymethoxy-Ethylloxycarbonylmethoxy-, Isopropylloxycarbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmethoxy-, Isopropylaminocarbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethoxy- oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,
eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Methoxycarbonyl)-ethyloxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethyloxy-Gruppe substituiert ist,
eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinylmethoxy-Gruppe substituiert ist,
eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen substituiert ist oder eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- oder eine -N(CH₃)-CO-O-Gruppe ersetzt sind,
R² ein Wasserstoffatom,
eine Methyl-, Isopropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl- oder Phenylgruppe oder eine Cyanmethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe und
R³ eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,
deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.
[0007] Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen
R¹ eine 4-Methoxy-1-naphthylmethyl-Gruppe,
eine 2-Chinolinylmethyl-, 4-Chinolinylmethyl- oder eine 6-Chinolinylmethyl-Gruppe,
eine 1-Isochinolinylmethyl-, 3-Methyl-1-isochinolinylmethyl-, 4-Methyl-1-isochinolinylmethyl- oder eine 3-Isochinolinylmethyl-Gruppe oder
eine 2-Chinazolinylmethyl-, 4-Methyl-2-chinazolinylmethyl- oder eine 4-Chinazolinylmethyl-Gruppe,
R² eine Methylgruppe und
R³ eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.
[0008] Eine weitere besonders bevorzugte Untergruppe der bevorzugten Verbindungen sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen
R¹ eine [2-(Methylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,
eine [2-(Ethylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder
eine [2-(Isopropylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,
R² eine Methylgruppe und
R³ eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.
[0009] Eine zweite Untergruppe bevorzugter Verbindungen sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen
R¹ eine [2-(Aminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,
[2-(Methylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe, eine [2-(Ethylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder
eine [2-(Isopropylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,
R² eine Methylgruppe und
R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,
eine 2-Butin-1-yl-Gruppe oder
eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe bedeuten,
deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,
insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen
R¹ eine [2-(Methylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder
eine [2-(Ethylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

R² eine Methylgruppe und

R³ eine 2-Butin-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0010] Eine dritte Untergruppe bevorzugter Verbindungen sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R¹ eine (Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-carbonylmethyl-Gruppe oder

eine (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-carbonylmethyl-Gruppe,

R² eine Methylgruppe und

R³ eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0011] Ganz besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

(1) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(2) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(3) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(4) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(5) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(6) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(7) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(8) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(9) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(10) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(11) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(12) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(13) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(14) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(15)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(16)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

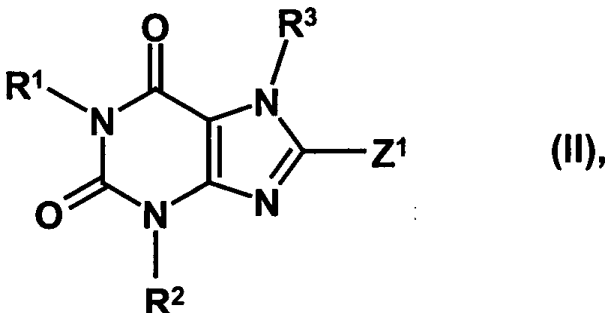
(17) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und

(18) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0012] Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

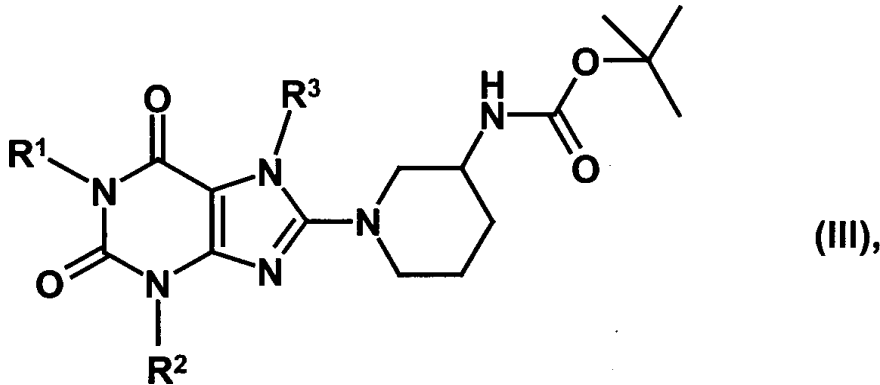
R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z¹ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl-

oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit 3-Aminopiperidin, dessen Enantiomeren oder dessen Salzen.

[0013] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-düsopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C , durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß des 3-Aminopiperidins durchgeführt werden.

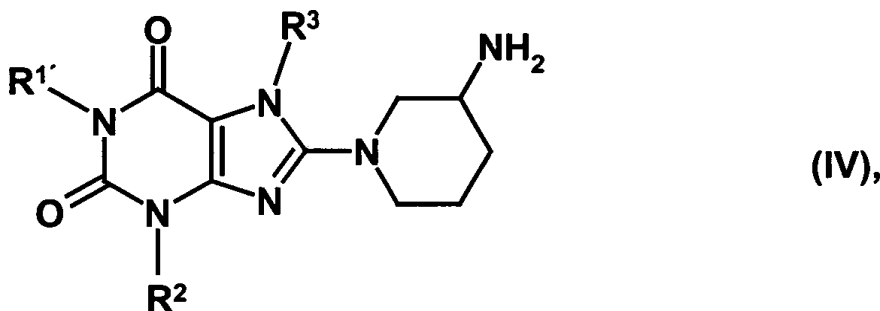
b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^1 , R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind.

[0014] Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C .

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^1 gemäß der eingangs erwähnten Definition eine Carboxygruppe enthält: Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind und $R^{1'}$ eine durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe geschützte Carboxygruppe enthält.

[0015] Die Abspaltung des Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch mit Hilfe einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder eines Alkalihydroxids wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart von Wasser.

[0016] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

[0017] Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Imino-Gruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

[0018] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

[0019] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0020] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

[0021] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

[0022] Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primärenamins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

[0023] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

[0024] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren aufzutrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

[0025] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-Weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

[0026] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

[0027] Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

[0028] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XLI).

[0029] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel

I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

[0030] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft: Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

[0031] Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt: 50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluor-methylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 11% DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubiliertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC_{50} [nM]
2(3)	2160
2(9)	264
2(12)	16
2(17)	32
2(20)	12
2(25)	4
2(27)	9
2(35)	5
2(37)	5
2(43)	6
2(51)	6
2(52)	9
2(59)	250
2(66)	22
2(80)	1
2(86)	2
2(96)	2
2(99)	1

2(100)	3
2(108)	3
2(129)	3
2(130)	3
2(131)	3
2(132)	1
2(135)	3
2(137)	13
2(138)	8
2(139)	4
2(142)	1
2(145)	4
2(148)	1
2(150)	1
2(151)	3
2(152)	4

[0032] Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 2 (80) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

[0033] Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren

sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

[0034] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolerorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677.

[0035] Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. ACE Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

[0036] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 \times täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0037] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1,3-Dimethyl-7-(2,6-dicyano-benzyl)-8-brom-xanthin

[0038] Eine Mischung aus 555 mg 8-Bromtheophyllin und 0.39 ml Hünigbase in 9 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 600 mg 2-Bromomethyl-isophthalonitril versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 686 mg (83% der Theorie)

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 399, 401 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 269, 271 [M+H]⁺

(2) 3-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 316, 318 [M+H]⁺

(3) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 415, 417 [M+H]⁺

(4) 3-Methyl-7-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-8-brom-xanthin (Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 375, 377 [M+H]⁺

(5) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 313, 315 [M+H]⁺

(6) 3-Methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 327, 329 [M+H]⁺

(7) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel, Essigester) Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 297/209 [M+H]⁺

(8) 3-Methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Das Produkt ist mit ca. 10-20% Z-Verbindung verunreinigt)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 6:3:1) Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 299, 301 [M+H]⁺

(9) 3-Methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 325, 327 [M+H]⁺

(10) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 443, 445 [M+H]⁺

(11) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Produkt enthält ca. 25% Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

(12) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-methyl-allyl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

(13) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-brom-allyl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 481, 483, 485 [M+H]⁺

(14) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(furan-2-yl)methyl]-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 443, 445 [M+H]⁺

(15) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-chlor-allyl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 437, 439, 441 [M+H]⁺

Beispiel II

1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0039] Zu einem Gemisch aus 200 mg

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 63 mg Kaliumcarbonat in 3 ml N,N-Dimethylformamid werden 63 mg Bromessigsäureethylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und drei Stunden bei 80°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 216 mg (94% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 653 [M+H]⁺

[0040] Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

(2)

1-(2-{3-[(Methylsulfanyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 6:4)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 627 [M+H]⁺

(3)

1-(2-{3-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(4)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺

(5)

1-(2-{2-[(Dimethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 652 [M+H]⁺

(6)

1-(2-{3-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 639 [M+H]⁺

(7)

1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 636 [M+H]⁺

(8)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 650 [M+H]⁺

(9)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(10)

1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

(11)

1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

(12)

1-(2-{2-[(Isopropoxyloxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 667 [M+H]⁺

(13)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(14)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält etwas Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

(15)

1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 636 [M+H]⁺

(16)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(17)

1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 639 [M+H]⁺

(18)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 638 [M+H]⁺

(19) 2-(2-Acetyl-phenoxy)-N-ethyl-acetamid

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 222 [M+H]⁺

(20)

1-{2-[2-(1-Methoxycarbonyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 637 [M+H]⁺

(21)

1-{2-[2-(1-Aminocarbonyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

(22) 2-(2-Acetyl-phenoxy)-N-methyl-acetamid
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 208 [M+H]⁺

Beispiel III

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0041] Zu einem Gemisch aus 2.51 g 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 880 mg Natriumcarbonat in 8 ml Dimethylsulfoxid werden 1.30 g 3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt. Das feste Rohprodukt wird in Essigester gelöst, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester (10:1 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 2.56 g (91% der

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺

[0042] Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺

(2) 1-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

(3) 3-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 478 [M-H]⁻

(4) 1-Methyl-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺

(5) 1-Methyl-3-cyanomethyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺

(6) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 518 [M+H]⁺

(7) 1-[2-(3-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 7:2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺

(8) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺

(9) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

(10) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺

(11) 1-Methyl-3-phenyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin .

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 556 [M+H]⁺

(12)

1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596 [M+H]⁺

(13) 1-[(Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin im Gemisch mit

1-[(1,4-Dihydro-cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel, Essigester)

(14)

1-({4-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl}methyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat in Gegenwart von Hünigbase)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 720 [M+H]⁺

(15) 1-[(Isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 7:3)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 574 [M+H]⁺

(16)

1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 605 [M+H]⁺

(17) 3-Methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 447 [M+H]⁺

(18) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

Schmelzpunkt: 235-237°C

Massenspektrum (ESI+): m/z = 417 [M+H]⁺

(19) 1-[(Chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 558 [M+H]⁺

(20) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 558 [M+H]⁺

(21) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat; das Produkt enthält ca. 20% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 560 [M+H]⁺

(22) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 417 [M+H]⁺

(23) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 417 [M+H]⁺

(24) 3-Methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 15% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyclohexan/ Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 419 [M+H]⁺

(25) 3-Methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 15% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyclohexan/ Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 419 [M+H]⁺

(26) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 551 [M+H]⁺

(27)

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 578 [M+H]⁺

(28) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 563 [M+H]⁺

(29)

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylami no)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 579 [M+H]⁺

(30) 1-Methyl-3-isopropyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 522 [M+H]⁺

(31) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 551 [M+H]⁺

(32) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 10% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 552 [M+H]⁺

(33) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 25% Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 537 [M+H]⁺

(34) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

(35) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält etwas Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 553 [M+H]⁺

(36) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 551 [M+H]⁺

(37) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 550 [M+H]⁺

(38)

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 567 [M+H]⁺

(39) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 535 [M+H]⁺

(40) 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 610 [M+H]⁺

(41) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 417 [M+H]⁺

(42) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-methyl-allyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(43) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-brom-allyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 601, 603 [M+H]⁺

(44) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(furan-2-yl)methyl]-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(45) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-chlor-allyl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 557, 559 [M+H]⁺

(46) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 535 [M+H]⁺

(47) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 552 [M+H]⁺

(48) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:2)

(49) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 582 [M+H]⁺

Beispiel IV

1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlorxanthin

[0043] hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin mit Bortribromid in Methylenchlorid. Das gewünschte Produkt ist mit ca. 20% 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-brom-3-methyl-butyl)-8-chlor-xanthin verunreinigt.

Massenspektrum (ESI+): m/z = 403, 405 [M+H]⁺

[0044] Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Produkt ist mit ca. 20% 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-brom-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin verunreinigt)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 431, 433 [M+H]⁺

(2) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 459, 461 [M+H]⁺

(3) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Produkt enthält etwas Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 433, 435 [M+H]⁺

(4) 1-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-bromxanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 447, 449 [M+H]⁺

Beispiel V

1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlorxanthin

[0045] Zu einem Gemisch aus 2.00 g 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 1.38 mg Kaliumcarbonat in 15 ml N,N-Dimethylformamid werden 1.71 g 2-Brom-1-(2-methoxy-phenyl)-ethanon gegeben. Das Reaktionsgemisch wird acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester (8:1 auf 8:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 2.61 g (84% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

[0046] Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

1-[2-(3-Hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Die Umsetzung erfolgt mit 2-Brom-1-[3-(tert.-butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]ethanon)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 567 [M+H]⁺

(2) 1-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlorxanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 401, 403 [M+H]⁺

(3) 1-(2-Cyano-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 391, 393 [M+Na]⁺

(4) 1-(2-Phenoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 600 [M+H]⁺

(5)

1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-[(2-trimethylsilyl-ethoxy)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 667 [M+H]⁺

(6) 1-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 538 [M+H]⁺

(7) 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilylanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 412 [M+H]⁺

(8) 1-[2-(3-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlorxanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 7:2:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

(9) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(2-trimethylsilylanyl-ethoxy)methyl]-8-bromxanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 493, 495 [M+H]⁺

(10) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlorxanthin

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

(11) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-bromxanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 476, 478 [M+H]⁺

(12) 1-[(Chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 7:3)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 574 [M+H]⁺

(13) 1-[(2-Oxo-2H-chromen-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Das Ausgangsmaterial 4-Brommethyl-chromen-2-on wird analog Kimura et al., Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 552-558 hergestellt.)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 591 [M+H]⁺

(14)

1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 604 [M+H]⁺

(15) 1-[(Chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Schmelzpunkt: 195-197°C

Massenspektrum (ESI+): m/z = 575 [M+H]⁺

(16) 1-[(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 604 [M+H]⁺

(17)

1-[(3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 591 [M+H]⁺

(18) 1-[(4-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 600 [M+H]⁺

(19) 1-[(5-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 600 [M+H]⁺

(20)

1-[2-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 597 [M+H]⁺

(21)

1-[2-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 609 [M+H]⁺

(22)

1-[2-(2-

- Ethoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)
 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 623 [M+H]⁺
 (23)
- 1-[2-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)
 R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 611 [M+H]⁺
 (24) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung in N-Methylpyrrolidin-2-on bei 60°C)
 R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 565 [M+H]⁺
 (25) 1-((E)-3-Phenyl-allyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 549 [M+H]⁺
 (26)
- 1-[(1-Benzo[b]thiophen-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 579 [M+H]⁺
 (27)
- 1-[[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-indol-3-yl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 662 [M+H]⁺
 (28) 1-[(Biphenyl-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 599 [M+H]⁺
 (29) 1-[(1-Naphthyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 557 [M+H]⁺
 (30)
- 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 588 [M+H]⁺
 (31) 1-(2-Cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 Schmelzpunkt: 163-165°C
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 557 [M+H]⁺
 (32) 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.95 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 531 [M+H]⁺
 (33) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 559 [M+H]⁺
 (34) 1-[(2-Methyl-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 571 [M+H]⁺
 (35)
- 1-[(5-Nitro-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
 R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
 (36) 1-(2-Dimethylamino-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

no)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 518 [M+H]⁺

(37) 1-[2-(Piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 558 [M+H]⁺

(38)

1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 588 [M+H]⁺

(39)

1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 604 [M+H]⁺

(40) 1-[(2-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 587 [M+H]⁺

(41) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 587 [M+H]⁺

(42) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 572 [M+H]⁺

(43)

1-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 611 [M+H]⁺

(44) 1-[(5-Nitro-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 602 [M+H]⁺

(45)

1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 544 [M+H]⁺

(46) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 572 [M+H]⁺

(47) 1-[(2-Naphthyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 557 [M+H]⁺

(48) 1-Cyanomethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 456 [M+H]⁺

(49) 1-[(Chinolin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 558 [M+H]⁺

(50) 1-[(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 587 [M+H]⁺

(51)

1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 609 [M+H]⁺

(52)

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 2:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 622 [M+H]⁺

(53)

1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 595 [M+H]⁺

(54) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 553 [M+H]⁺

(55) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 559 [M+H]⁺

(56) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 15% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 8:2)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 561 [M+H]⁺

(57) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 15% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 8:2)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 561 [M+H]⁺

(58)

1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 17% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 574 [M+H]⁺

(59)

1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 17% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 574 [M+H]⁺

(60) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin Massenspektrum (ESI+): m/z = 445, 447 [M+H]⁺

(61) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 488, 490 [M+H]⁺

(62) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 473, 475 [M+H]⁺

(63)

1-[(Isoquinolin-1-yl)methyl]-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(64) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Produkt enthält ca. 10% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 462, 464 [M+H]⁺

(65) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Produkt enthält etwas Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 447, 449 [M+H]⁺

(66) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5) Massenspektrum (ESI+): m/z = 460, 462 [M+H]⁺

(67) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperi-

din-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 20% Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 537 [M+H]⁺

(68) 1-[2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-bromxanthin Massenspektrum (ESI+): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

(69) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

(70)

1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyl oxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 17% Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 638 [M+H]⁺

(71) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 18% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 6:4)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 537 [M+H]⁺

(72) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 580 [M+H]⁺

(73) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 572 [M+H]⁺

(74) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 572 [M+H]⁺

(75) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 572 [M+H]⁺

(76) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 572 [M+H]⁺

(77)

1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 574 [M+H]⁺

(78)

1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 574 [M+H]⁺

(79)

1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 593 [M+H]⁺

(80)

1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 593 [M+H]⁺

(81) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 587 [M+H]⁺

(82) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 587 [M+H]⁺

(83)

1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.86 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 579 [M+H]⁺

(84)

1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.86 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 579 [M+H]⁺

(85) 1-[4-(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 573 [M+H]⁺

(86) 1-[4-(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 573 [M+H]⁺

(87)

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:2)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 622 [M+H]⁺

(88)

1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyl oxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 638 [M+H]⁺

(89)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyl oxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 624 [M+H]⁺

(90)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyl oxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 624 [M+H]⁺

(91) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.butylloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Beispiel VI

1-(2-{3-[(Methansulfinyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyl oxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0047] Zu einer Lösung aus 402 mg

1-(2-{3-[(Methylsulfonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyl oxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin in 10 ml Hexafluorisopropanol werden 0.15 ml einer 35 %igen Wasserstoffperoxid-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 ml einer 10 %igen Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 5 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der gelbe Rückstand wird chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/ Essigester/Methanol (5:4:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 299 mg (73% der Theorie)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 5:4:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 643 [M+H]⁺

[0048] Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

1-[2-(3-Methansulfinyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyl oxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 3:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 613 [M+H]⁺

Beispiel VII

3-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0049] Zu 630 mg 7-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 11 ml Acetonitril werden 236 µl 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en getropft. Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wird das Acetonitril im Vakuum abdestilliert. Der Kolbenrückstand wird in 11 ml N,N-Dimethylformamid aufgenommen und mit 258 mg (2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 120°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser zugegeben, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und in Essigester aufgenommen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester/Methanol (6:1:0 auf 0:5:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 435 mg (53% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 549 [M+H]⁺

[0050] Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-[(2-Trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396 [M-H]⁻

(2) 3-[(Methoxycarbonyl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

Beispiel VIII

7-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0051] Zu 2.32 g
2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-4-ethoxycarbonyl-5-[[ethoxycarbonylamino]amino]-3H-imidazol in 35 ml Ethanol werden 510 mg Kalium-tert.-butylat gegeben. Die gelbe Lösung wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid verdünnt. Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanolischem Ammoniak (95:5:1 auf 90:10:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 630 mg (35% der Theorie)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

Beispiel IX

2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-4-ethoxycarbonyl-5-[[ethoxycarbonylamino]amino]-3H-imidazol

[0052] Zu 4.00 g 2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-4-ethoxycarbonyl-5-amino-3H-imidazol in 90 ml 1,2-Dimethoxyethan werden 2.97 ml Isocanatameisensäureethylester gegeben und die hellbraune Lösung wird über Nacht bei 120°C im Ölbad erhitzt. Dann werden nochmals 0.6 ml Isocanatameisensäureethylester zugegeben und es wird weitere vier Stunden erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanolischem Ammoniak (98:2:1 auf 90:10:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 2.27 g (45% der Theorie)

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

Beispiel X

2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-4-ethoxycarbonyl-5-amino-3H-imidazol

[0053] hergestellt durch Umsetzung von Cyanimino-[N-(3-methyl-2-buten-1-yl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-methan mit Natrium in Ethanol unter Rückfluß.

R_f-Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Essigester/Petrolether = 8:2)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 422 [M+H]⁺

Beispiel XI

Cyanimino-[N-(3-methyl-2-buten-1-yl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-[3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-methan

[0054] hergestellt durch Umsetzung von Cyanimino-[N-(3-methyl-2-buten-1-yl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-phenyloxy-methan mit 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)piperidin in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 6:4)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 422 [M+H]⁺

Beispiel XII

Cyanimino-[N-(3-methyl-2-buten-1-yl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-phenyloxy-Methan

[0055] hergestellt durch Umsetzung von Cyanimino-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]phenyloxy-methan mit 1-Brom-3-methyl-2-buten in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 316 [M+H]⁺

Beispiel XIII

Cyanimino-[(ethoxycarbonylmethyl)aminol]-phenyloxy-methan

[0056] hergestellt durch Umsetzung von Diphenylcyanocarbonimidat mit Aminoessigsäureethylester-hydrochlorid in Gegenwart von Triethylamin in Isopropanol bei Raumtemperatur (analog R. Besse et al., Tetrahedron 1990, 46, 7803-7812).

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 8:2)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 248 [M+H]⁺

Beispiel XIV

1-Methyl-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

[0057] hergestellt durch Umsetzung von 1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin mit Bromessigsäuremethylester in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 388, 390 [M+H]⁺

[0058] Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Methyl-3-cyanomethyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 355, 357 [M+H]⁺

(2) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 354, 356 [M+H]⁺

(3) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 356, 358 [M+H]⁺

(4) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-cyanomethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 576 [M+H]⁺
 (5) 1-Methyl-3-isopropyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 358, 360 [M+H]⁺

Beispiel XV

1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

[0059] hergestellt durch Behandeln von 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 316, 318 [M+H]⁺

[0060] Analog Beispiel XV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 361, 363 [M-H]

(2) 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0061] (Da die Verbindung noch Verunreinigungen enthält, die chromatographisch nicht entfernt werden können, wird das Material nochmals in das BOC-geschützte Derivat überführt und dann chromatographisch gereinigt, vgl. Bsp. XXV(1).)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

Beispiel XVI

1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

[0062] hergestellt durch Chlorierung von 1-Methyl-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-xanthin mit N-Chlorsuccinimid in Dichlorethan unter Rückfluß.

Massenspektrum (EI): m/z = 445, 447 [M]⁺

Beispiel XVII

7-(2-Cyano-benzyl)-xanthin

[0063] hergestellt durch Behandeln von 16.68 g 2-Amino-7-(2-cyano-benzyl)-1,7-dihydropurin-6-on mit 17.00 g Natriumnitrit in einem Gemisch aus 375 ml konz. Essigsäure, 84 ml Wasser und 5.2 ml konz. Salzsäure bei 50°C.

Ausbeute: 8.46 g (50% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 268 [M+H]⁺

Beispiel XVIII

2-Amino-7-(2-cyano-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

[0064] hergestellt durch Umsetzung von 20.00 g Guanosin-hydrat mit 22.54 g 2-Cyanobenzylbromid in Dimethylsulfoxid bei 60°C und anschließende Behandlung mit 57 ml konz. Salzsäure.

Ausbeute: 18.00 g (97% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 267 [M+H]⁺

Beispiel XIX

1-{2-[3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0065] hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(3-[(2-Chlor-ethylamino)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Kalium-tert.-butylat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XX

1-[2-(3-[(2-Chlor-ethylamino)carbonylamino]-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0066] hergestellt durch Umsetzung von 221 mg 1-[2-(3-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin mit 60 µl 2-Chlorethylisocyanat in 3 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 163 mg (64% der Theorie)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol = 6:3:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 671, 673 [M+H]⁺

[0067] Analog Beispiel XX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

1-[2-(2-[(Ethoxycarbonylamino)carbonylamino]-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung in N,N-Dimethylformamid bei 30°C)

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 681 [M+H]⁺

Beispiel XXI

1-[2-(3-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0068] hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(3-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Eisenpulver in einem Gemisch aus Ethanol, Wasser und Eisessig (80:25:10) bei 100°C.

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Methanol/konz. wässriges

Ammoniak = 50:30:20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 566 [M+H]⁺

[0069] Analog Beispiel XXI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 566 [M+H]⁺

(2)

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 566 [M+H]⁺

(3)

1-[(5-Amino-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 589 [M+H]⁺

(4) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 458, 460 [M+H]⁺

(5) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Produkt enthält ca. 10% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

(6) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 430, 432 [M+H]⁺

(7) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 552 [M+H]⁺

(8) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 552 [M+H]⁺

Beispiel XXII

1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0070] hergestellt durch Umsetzung von 248 mg 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin mit 40 µl Propionsäurechlorid in Gegenwart von 60 µl Pyridin in N,N-Dimethylformamid bei 80°C.

Ausbeute: 168 mg (62% der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 622 [M+H]⁺

[0071] Analog Beispiel XXII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

1-({5-[(Methoxycarbonyl)methylamino]-isochinolin-1-yl}methyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Bromessigsäuremethylester und Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 661 [M+H]⁺

(2)

1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 10% Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 594 [M+H]⁺

(3)

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Produkt enthält ca. 10% Z-Isomer)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 622 [M+H]⁺

(4) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 608 [M+H]⁺

(5) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 592 [M+H]⁺

(6)

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 636 [M+H]⁺

(7)

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 620 [M+H]⁺

(8)

1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7) Massenspektrum (ESI+): m/z = 592 [M+H]⁺

(9)

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 620 [M+H]⁺

(10)

1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung in Acetonitril bei 55°C)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 624 [M+H]⁺

(11)

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxyc

arboylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung in Acetonitril bei 65°C)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 14:3:3)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 622 [M+H]⁺

(12)

1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 608 [M+H]⁺

(13)

1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 594 [M+H]⁺

(14)

1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 8:1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 594 [M+H]⁺

(15)

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(16)

1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung in 1,2-Dichlorethan bei 45°C)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 8:1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 622 [M+H]⁺

(17)

1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 14:3:3)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 608 [M+H]⁺

(18)

1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 606 [M+H]⁺

(19)

1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Beispiel XXIII

1-(2-{3-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0072] hergestellt durch Behandeln von 1-(2-{3-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxoethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI+): m/z = 539 [M+H]⁺

[0073] Analog Beispiel XXIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 539 [M+H]⁺

Beispiel XXIV

1-Methyl-3-phenyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin

[0074] Ein Gemisch aus 829 mg 1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-chlor-xanthin, 640 mg Phenylboronsäure, 509 mg wasserfreiem Kupferacetat und 0.43 ml Pyridin in 20 ml Methylenchlorid wird in Gegenwart von 100 mg Molsieb 4Å vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 320 mg Phenylboronsäure zu-

gesetzt und das Reaktionsgemisch wird einen weiteren Tag bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch über Talkum filtriert und mit Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird eingengt und über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester (7:3 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 142 mg (14% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 392, 394 [M+H]⁺

Beispiel XXV

1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0075] hergestellt durch Umsetzung von 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin mit Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester in Gegenwart von Hünigbase in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

[0076] Analog Beispiel XXV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonyl-amino piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 591 [M+H]⁺

Beispiel XXVI

1-[(Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 1-[1,4-Dihydro-Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

[0077] Zu 830 mg 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 1.25 g Triphenylphosphin in 25 ml Tetrahydrofuran werden 510 mg eines Gemisches aus (Cinnolin-4-yl)-methanol und (1,4-Dihydro-Cinnolin-4-yl)-methanol (siehe Bsp. XXVII) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.92 ml Azodicarbonsäurediethylester versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird es eingengt und über eine Kieselgel-Säule mit Essigester/Petrolether (7:3 auf 0:1) als Laufmittel chromatographiert. Es wird ein Gemisch aus Cinnolin- und 1,4-Dihydro-Cinnolin-Verbindung erhalten.

Aubeute: 660 mg (52% der Theorie)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 7:3)

[0078] Analog Beispiel XXVI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

1-[(4-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 557, 559 [M+H]⁺

(2) 1-[(Isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin Schmelzpunkt: 194-195°C

Massenspektrum (ESI+): m/z = 410, 412 [M+H]⁺

(3) 1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 441, 443 [M+H]⁺

(4) 1-[(Chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Durchführung mit Kaliumcarbonat)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 438, 440 [M+H]⁺

(5) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 438, 440 [M+H]⁺

(6) 1-[(4-Dimethylamino-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 600 [M+H]⁺

(7) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin (Das Produkt enthält ca. 20% Z-Isomer)

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 440, 442 [M+H]⁺

Beispiel XXVII

(Cinnolin-4-yl)-methanol und (1,4-Dihydro-Cinnolin-4-yl)-methanol

[0079] Eine Lösung aus 1.00 g Cinnolin-4-carbonsäure-methylester in 15 ml Diethylether wird bei 0°C zu einer Suspension aus 222 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml Diethylether getropft. Nach 1.5 Stunden wird das Reaktionsgemisch vorsichtig tropfenweise mit Wasser versetzt, mit Methylenchlorid verrührt und über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Laut ¹H-NMR wird ein Gemisch aus Cinnolin- und 1,4-Dihydro-Cinnolin-Verbindung als gelbes Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Aubeute: 530 mg (62% der Theorie)

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 161 [M1+H]⁺ und 163 [M2+H]⁺

Beispiel XXVIII

4-Hydroxymethyl-2-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-2H-phthalazin-1-on

[0080] hergestellt durch Behandeln von 4-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-carbonsäure-methylester mit Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran bei 40°C.

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 307 [M+H]⁺

Beispiel XXIX

4-Oxo-3-[(2-trimethylsilanyl-ethoxy)methyl]-3,4-dihydro-phthalazin-1-carbonsäuremethylester

[0081] hergestellt durch Umsetzung von 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-carbonsäuremethylester mit (2-Tri-methylsilanyl-ethoxy)methylchlorid in Gegenwart von Hünigbase in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 6:4)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 335 [M+H]⁺

Beispiel XXX

1-[2-(3-Methansulfonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0082] Zu 500 mg 1-[2-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-xanthin in 5 ml Methylenchlorid werden 0.22 ml einer 35%igen Wasserstoffperoxid-Lösung und 20 mg Natriumwolframat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann wird 1 ml Methanol zugesetzt. Nach weiteren 48 Stunden werden nochmals 1.5 ml 35%ige Wasserstoffperoxid-Lösung, eine Spatelspitze Natriumwolframat und zwei Tropfen Wasser zugegeben. Am nächsten Morgen ist die Oxidation laut Dünnschichtchromatographie vollständig und das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt und zweimal mit je 30 ml 10%-iger Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein zähes Harz zurückbleibt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 530 mg (100% der Theorie)

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 629 [M+H]⁺

Beispiel XXXI

1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0083] hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin mit 3 M Natronlauge in Methanol bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 595 [M+H]⁺

[0084] Analog Beispiel XXXI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 1-[2-(2-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit 4 M Kalilauge in Tetrahydrofuran)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 609 [M+H]⁺

Beispiel XXXII

1-[2-[3-(Methylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0085] Ein Gemisch aus 190 mg

1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 43 µl einer 40%igen wässrigen Methylamin-Lösung, 103 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 43 mg N-Hydroxybenzotriazol und 45 µl Triethylamin in 3 ml Tetrahydrofuran wird acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit Wasser, 10%-igen Zitronensäure-Lösung, 10%-igen Kaliumcarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird eingeeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2 auf 80:20) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 173 mg (89% der Theorie)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 608 [M+H]⁺

[0086] Analog Beispiel XXXII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1)

1-[2-[3-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 622 [M+H]⁺

(2)

1-[2-[3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 664 [M+H]⁺

(3)

1-[2-[2-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 622 [M+H]⁺

(4)

1-[2-[2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 664 [M+H]⁺

(5)

1-(2-[2-[(Isopropylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl]-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Hünigbase in N,N-Dimethylformamid)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 650 [M+H]⁺

(6)

1-(2-[2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl]-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Hünigbase in N,N-Dimethylformamid)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 636 [M+H]⁺

(7)

1-(2-[2-[2-Oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Hünigbase in N,N-Dimethylformamid)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 662 [M+H]⁺

(8)

1-(2-{2-[2-(Morpholin-4-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin (Durchführung mit Hünigbase in N,N-Dimethylformamid)
Massenspektrum (ESI+): m/z = 678 [M+H]⁺

Beispiel XXXIII

1-Chlormethyl-4-methyl-isochinolin-hydrochlorid

[0087] hergestellt durch Behandeln von (4-Methyl-isochinolin-1-yl)-methanol mit Thionylchlorid in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 192, 194 [M+H]⁺

Beispiel XXXIV

1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0088] Zu einer Lösung aus 428 mg 1-Cyanomethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 3 ml Methanol werden bei Raumtemperatur 0.5 ml einer 1 M Natriummethanolat-Lösung in Methanol getropft. Nach etwa 20 Minuten wird die entstandene dicke Suspension im Wasserbad leicht erwärmt und mit 2 ml Methanol verdünnt. Sobald die Umsetzung zum Iminoester laut Dünnschichtchromatographie vollständig ist, wird das Reaktionsgemisch mit 0.5 ml 1 M Eisessig-Lösung in Methanol neutralisiert und mit einer Lösung aus 130 mg Anthranilsäure in 2 ml Methanol versetzt. Durch leichtes Erwärmen entsteht eine klare Lösung, welche 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend wird das Reaktionsgemisch etwa 3.5 Stunden unter leichtem Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit kaltem Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wird in 5 ml Methanol suspendiert, leicht erwärmt und nach Abkühlung abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 302 mg (56% der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 575 [M+H]⁺

Beispiel XXXV

4-Dimethylamino-naphthalin-1-yl)-methanol

[0089] hergestellt durch Reduktion von 4-Dimethylamino-naphthalin-1-carbaldehyd mit Natriumborhydrid in wässrigem Tetrahydrofuran.

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel XXXVI

2-Brom-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethanon

[0090] hergestellt durch Bromierung von 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethanon in Methylenchlorid unter leichter Eisbad-Kühlung. Die als Nebenprodukt entstehende Dibrom-Verbindung wird säulenchromatographisch abgetrennt.

Massenspektrum (ESI+): m/z = 257, 259 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.92 (Kieselgel, Methylenchlorid)

[0091] Analog Beispiel XXXVI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-(2-Brom-acetyl)-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on (Bromierung wird in Dioxan bei 40°C durchgeführt; das Produkt ist mit ca. 20% Dibrom-Verbindung verunreinigt)

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 270, 272 [M+H]⁺

(2) 1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-brom-ethanon

Massenspektrum (ESI+): m/z = 243, 245 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.94 (Kieselgel, Methylenchlorid)

(3) 2-[2-(2-Brom-acetyl)-phenoxy]-N-ethyl-acetamid (Bromierung wird mit Kupfer(II)bromid in Dioxan durchgeführt)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 300, 302 [M+H]⁺
 (4) 4-(2-Brom-acetyl)-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on
 R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 99:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 270, 272 [M+H]⁺
 (5) 2-[2-(2-Brom-acetyl)-phenoxy]-N-methyl-acetamid
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 386, 388 [M+H]⁺

Beispiel XXXVII

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethanon

[0092] hergestellt durch Umsetzung von 1-(2,3-Dihydroxy-phenyl)-ethanon mit 1,2-Dibromethan in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei 100°C.
 R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:4)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 179 [M+H]⁺

Beispiel XXXVIII

1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0093] hergestellt durch Umsetzung von 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Methyljodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 589 [M+H]⁺

[0094] Analog Beispiel XXXVIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-Acetyl-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on (Die Methylierung erfolgt in Gegenwart von Natriumcarbonat in Methanol)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 192 [M+H]⁺

(2) 4-Acetyl-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on (Die Methylierung erfolgt in Gegenwart von Natriumcarbonat in Methanol unter Rückfluß)

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 99:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 192 [M+H]⁺

Beispiel XXXIX

1-[2-(2-Cyanomethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0095] hergestellt durch Umsetzung von 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Paraformaldehyd und Kaliumcyanid in Gegenwart von Zinkchlorid in Eisessig bei 40°C.

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 605 [M+H]⁺

Beispiel XL

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0096] hergestellt durch Reduktion von 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Natriumdithionit in einem Gemisch aus Methylglykol und Wasser (2:1) bei 100°C.

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

[0097] Analog Beispiel XL werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Beispiel XLI

2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin

[0098] hergestellt durch Behandlung von 2.95 g 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin-3-oxid mit 6 ml Phosphortrichlorid in 150 ml Chloroform unter Rückfluß.

Ausbeute: 1.75 g (57% der Theorie)

R_f-Wert: 0.81 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 193, 195 [M+H]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

1,3-Dimethyl-7-(2,6-dicyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0099] Zu einem Gemisch aus 298 mg 1,3-Dimethyl-7-(2,6-dicyano-benzyl)-8-Brom-xanthin und 420 mg Kaliumcarbonat in 9 ml N,N-Dimethylformamid werden 129 mg 3-Aminopiperidin-dihydrochlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanolischem Ammoniak (95:5:1 auf 80:20:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 43 mg (14% der Theorie)

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80:20:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 419 [M+H]⁺

[0100] Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-Cyano-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 433 [M+H]⁺

Beispiel 2

1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0101] Eine Lösung aus 209 mg 1-(2-{2-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]xanthin in 4 ml Methylenchlorid wird mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol (1:0 auf 4:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 153 mg (87% der Theorie)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 553 [M+H]⁺

[0102] Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin Massenspektrum (ESI+): m/z = 524 [M+H]⁺

(2) 1-(2-{3-[(Methansulfinyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.58 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 100:100:0.1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 543 [M+H]⁺

(3) 1-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 465 [M+H]⁺

(4) 1-(2-Phenoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 500 [M+H]⁺

(5) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80:20:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 435 [M-H]⁻

(6) 1-(2-{3-[(Ethoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 553 [M+H]⁺

(7)

1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

(8)

1-(2-{2-[(Dimethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 552 [M+H]⁺

(9) 1-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 438 [M+H]⁺

(10) 1-Methyl-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 452 [M+H]⁺

(11) 1-Methyl-3-cyanomethyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_r-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

(12) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺

(13) 1-{2-[3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.54 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 100:100:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

(14) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 420 [M+H]⁺

(15) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺

(16) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 100:100:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

(17) 1-Methyl-3-phenyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 456 [M+H]⁺

(18) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 466 [M+H]⁺

(19) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-cyanomethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.07 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

(20) 1-[(Chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(21) 1-[(2-Oxo-2H-chromen-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

(22) 1-[(Cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (1:1 Gemisch mit 1-[(1,4-Dihydro-cinnolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin)

- din-1-yl)-xanthin) (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 475 [M+H]^+$
- (23) 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-Chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 Schmelzpunkt: 178-181°C
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 504 [M+H]^+$
- (24) 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.06 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 491 [M+H]^+$
- (25) 1-[(Chinazolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 475 [M+H]^+$
- (26) 1-[(5-Methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 504 [M+H]^+$
- (27) 1-[(Isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 474 [M+H]^+$
- (28) 1-[(3-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 491 [M+H]^+$
- (29) 1-[(4-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 500 [M+H]^+$
- (30) 1-[(5-Phenyl-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 500 [M+H]^+$
- (31) 1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid aus)
 R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 505 [M+H]^+$
- (32) 1-[2-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 497 [M+H]^+$
- (33) 1-[2-(3-Methansulfonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 513 [M+H]^+$
- (34) 1-[2-(3-Methansulfonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.66 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 529 [M+H]^+$
- (35) 1-[2-(3-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid aus)
 R_f -Wert: 0.54 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 495 [M+H]^+$
- (36) 1-[2-(3-Methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Pro-

dukt fällt als Hydrochlorid aus)

R_f-Wert: 0.47 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 509 [M+H]⁺

(37)

1-{2-[3-(Methylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 508 [M+H]⁺

(38)

1-{2-[3-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 522 [M+H]⁺

(39)

1-{2-[3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 564 [M+H]⁺

(40) 1-[2-(2-Carboxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 495 [M+H]⁺

(41)

1-[2-(2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.41 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 523 [M+H]⁺

(42)

1-{2-[2-(Dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 522 [M+H]⁺

(43)

1-{2-[2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 564 [M+H]⁺

(44)

1-[2-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.44 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 511 [M+H]⁺

(45) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin-hydrochlorid (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; Produkt fällt als Hydrochlorid an)

R_f-Wert: 0.68 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 465 [M+H]⁺

(46) 1-((E)-3-Phenyl-allyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 449 [M+H]⁺

(47) 1-[(Benzo[b]thiophen-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 479$ [M+H]⁺
 (48) 1-[(1H-Indol-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin
 R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 462$ [M+H]⁺
 (49) 1-[(Biphenyl-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 499$ [M+H]⁺ (50) 1-[(1-Naphthyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 457$ [M+H]⁺
 (51) 1-[(1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 488$ [M+H]⁺
 (52) 1-[(Chinolin-4-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 458$ [M+H]⁺
 (53) 1-(2-Cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 457$ [M+H]⁺
 (54) 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 431$ [M+H]⁺
 (55) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 459$ [M+H]⁺
 (56) 1-[(2-Methyl-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 471$ [M+H]⁺
 (57) 1-[(5-[(Methoxycarbonyl)methylamino]-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 561$ [M+H]⁺
 (58) 1-(2-Dimethylamino-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 418$ [M+H]⁺
 (59) 1-[2-(Piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 458$ [M+H]⁺
 (60) 1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 488$ [M+H]⁺
 (61) 1-[(2-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 504$ [M+H]⁺
 (62) 1-[(2-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
- Massenspektrum (ESI+): $m/z = 487$ [M+H]⁺

- (63) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 458 [M+H]^+$
- (64) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.14 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 487 [M+H]^+$
- (65) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 Schmelzpunkt: 155-158°C
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 472 [M+H]^+$
- (66) 1-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 511 [M+H]^+$
- (67) 1-[(5-Nitro-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 502 [M+H]^+$
- (68) 1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 444 [M+H]^+$
- (69) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 472 [M+H]^+$
- (70) 1-[(2-Naphthyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 457 [M+H]^+$
- (71) 1-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 475 [M+H]^+$
- (72) 1-[(Chinolin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 458 [M+H]^+$
- (73) 1-[(4-Dimethylamino-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 500 [M+H]^+$
- (74) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das Produkt enthält noch ca. 20% Z-Isomer)
 R_f -Wert: 0.66 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 460 [M+H]^+$
- (75) 1-[(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 487 [M+H]^+$
- (76) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 509 [M+H]^+$
- (77) 1-[(3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 489 [M+H]^+$
- (78)

- 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 522 [M+H]^+$
- (79) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 495 [M+H]^+$
- (80) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 459 [M+H]^+$
- (81) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 459 [M+H]^+$
- (82) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das Produkt enthält noch ca. 20% Z-Isomer)
 R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 461 [M+H]^+$
- (83) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das Produkt enthält noch ca. 15% Z-Isomer)
 R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 461 [M+H]^+$
- (84) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das Produkt enthält noch ca. 17% Z-Isomer)
 R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 474 [M+H]^+$
- (85.) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid; das Produkt enthält noch ca. 17% Z-Isomer)
 R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 474 [M+H]^+$
- (86) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 536 [M+H]^+$
- (87) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 478 [M+H]^+$
- (88) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 463 [M+H]^+$
- (89) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 550 [M+H]^+$
- (90) 1-Methyl-3-isopropyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 422 [M+H]^+$
- (91) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 522 [M+H]^+$
- (92) 1-(2-{2-[(Aminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 508 [M+H]^+$
- (93) 1-[2-(2-Cyanomethylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f -Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 505 [M+H]^+$
- (94) 1-(2-{2-[(Isopropylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 550 [M+H]^+$

- (95) 1-[(Isochinolin-1-yl)methyl]-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 532 [M+H]^+$
- (96) 1-[2-(2-Acetyl-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Produkt enthält ca. 10% Z-Isomer)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 494 [M+H]^+$
- (97) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin (Produkt enthält ca. 25% Z-Isomer)
 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 437 [M+H]^+$
- (98) 1-(2-{2-[(Isopropoxy-carbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 567 [M+H]^+$
- (99) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 522 [M+H]^+$
- (100) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Produkt enthält ca. 10% Z-Isomer)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 522 [M+H]^+$
- (101) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Produkt enthält ca. 8% Z-Isomer)
 R_f -Wert: 0.51 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 524 [M+H]^+$
- (102) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 536 [M+H]^+$
- (103) 1-[2-(2-[[Ethoxycarbonylamino]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 581 [M+H]^+$
- (104) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.54 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 452 [M+H]^+$
- (105) 1-[2-(2-Acetyl-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.48 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 508 [M+H]^+$
- (106) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 450 [M+H]^+$
- (107) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 522 [M+H]^+$
- (108) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Produkt enthält ca. 22% Z-Isomer)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 437 [M+H]^+$
- (109) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 536 [M+H]^+$
- (110) 1-[2-(2-Acetyl-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 492 [M+H]^+$
- (111) 1-(2-{2-[2-Oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI+): $m/z = 562 [M+H]^+$
- (112)

- 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 538 [M+H]⁺
 (113) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 435 [M+H]⁺
 (114) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Produkt enthält ca. 30% Z-Isomer)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 538 [M+H]⁺
 (115) 1-Methyl-7-(2-cyano-benzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 380 [M+H]⁺
 (116) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 536 [M+H]⁺
 (117) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Produkt enthält ca. 23% Z-Isomer)
 R_f-Wert: 0.42 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 437 [M+H]⁺
 (118) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 520 [M+H]⁺
 (119) 1-[2-(2-Acetyl-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 492 [M+H]⁺
 (120) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 520 [M+H]⁺
 (121) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-methyl-allyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin
 R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 437 [M+H]⁺
 (122) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-brom-allyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin
 R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 501, 503 [M+H]⁺
 (123) 1-(2-{2-[(Methoxycarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f-Wert: 0.42 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 524 [M+H]⁺
 (124) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-[(furan-2-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 463 [M+H]⁺
 (125) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-chlor-allyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)xanthin
 R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 (126) 1-{2-[2-(1-Methoxycarbonyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 537 [M+H]⁺
 (127) 1-{2-[2-(1-Aminocarbonyl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 522 [M+H]⁺
 (128) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 435 [M+H]⁺
 (129) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 Schmelzpunkt: 155-156.5°C
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 472 [M+H]⁺
 (130) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)
 R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI+): m/z = 472 [M+H]⁺
 (131) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 472 [M+H]⁺

(132) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 472 [M+H]⁺

(133) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 474 [M+H]⁺

(134) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 167.5-172°C

Massenspektrum (ESI+): m/z = 474 [M+H]⁺ (135) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 493 [M+H]⁺

(136) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(S)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 493 [M+H]⁺

(137) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 487 [M+H]⁺

(138) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 487 [M+H]⁺

(139) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 479 [M+H]⁺

(140) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 479 [M+H]⁺

(141) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(S)-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 473 [M+H]⁺

(142) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

Schmelzpunkt: 198-202°C

Massenspektrum (ESI+): m/z = 473 [M+H]⁺

(143)

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure 5-6 M in Methylenchlorid)

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 522 [M+H]⁺

(144) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 538 [M+H]⁺

(145) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R_f-Wert: 0.49 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 522 [M+H]⁺

(146) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI+): m/z = 508 [M+H]⁺

- (147) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI+): m/z = 494 [M+H]⁺
- (148) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI+): m/z = 524 [M+H]⁺
- (149) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
R_f-Wert: 0.49 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)
Massenspektrum (ESI+): m/z = 494 [M+H]⁺
- (150) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI+): m/z = 524 [M+H]⁺
- (151) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI+): m/z = 520 [M+H]⁺
- (152) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI+): m/z = 522 [M+H]⁺
- (153) 1-(2-{2-[2-(Morpholin-4-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI+): m/z = 578 [M+H]⁺
- (154) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)
Massenspektrum (ESI+): m/z = 508 [M+H]⁺
- (155) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI+): m/z = 506 [M+H]⁺
- (156) 1-(2-{2-[(Ethylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI+): m/z = 506 [M+H]⁺
- (157) 1-[2-(2-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI+): m/z = 492 [M+H]⁺

Beispiel 3

1-[2-(3-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0103] hergestellt durch Verseifung von 70 mg 1-(2-{3-[(Methoxycarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin mit 0.10 ml 4 M Kalilauge in einem Gemisch aus 1 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Methanol bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 57 mg (84% der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI+): m/z = 525 [M+H]⁺

[0104] Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Carboxymethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Durchführung mit Natronlauge)

Massenspektrum (ESI-): m/z = 523 [M-H]⁻

Beispiel 4
 Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Drageekern enthält:	
Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	230,0 mg

Herstellung:

[0105] Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

[0106] Die so hergestellten Drageekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Film-dragees werden mit Bienenwachs ge glänzt.

Drageegewicht: 245 mg.

Beispiel 5
 Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz
 Zusammensetzung

1 Tablette enthält:	
Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	220,0 mg

Herstellungverfahren:

[0107] Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zuge-mischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 6
 Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz
 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:	
Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	300,0 mg

Herstellung:

[0108] Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

[0109] Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 7

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
	ca. 420,0 mg

Herstellung:

[0110] Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 8

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	2000,0 mg

Herstellung:

[0111] Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 9

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

[0112] Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zu-

ckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.
5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 10
Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz
Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

[0113] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

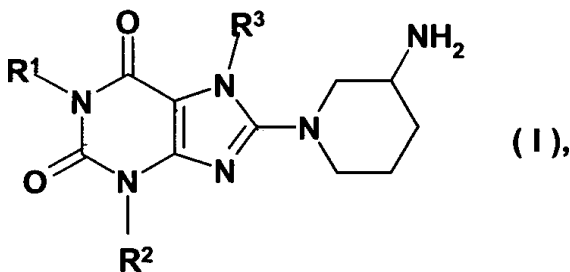
Beispiel 11
Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz
Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

[0114] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

R¹ eine Methylgruppe,

eine Methylgruppe, die durch eine Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, tert.-Butylcarbonyl- oder eine Cyclohexylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Methyl-naphthyl-, Methoxynaphthyl-, Nitronaphthyl- oder Dimethylaminonaphthyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl- oder eine Biphenyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Phenyloxadiazolyl-, 5-Methyl-3-phenyl-isoxazolyl-, Phenylpyridinyl-, Indolyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Methylisochinolinyl-, (Methoxycarbonylmethylaminorisochinolinyl-, Cinnolinyl-, Chinazoliny-, Methylchinazoliny-, 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxophthalazinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-Chinazoliny-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazoliny- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,

eine 2-Methoxyethyl-, 2-Phenyl-oxoethyl- oder 2-Cyanethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethyl- oder eine 1-(Phenylcarbonyl)-ethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyanmethylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-, Methoxycarbonylamino-, (Ethyloxycarbonylamino)-carbonylamino- oder eine 2-Oxoimidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe

substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-, Methylsulfanyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxymethoxy-Ethoxy-carbonylmethoxy-, Isopropoxy-carbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmethoxy-, Isopropylaminocarbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethoxy- oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Methoxycarbonyl)-ethoxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen substituiert ist oder

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- oder eine -N(CH₃)-CO-O-Gruppe ersetzt sind,

R² ein Wasserstoffatom,

eine Methyl-, Isopropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl- oder Phenylgruppe oder

eine Cyanmethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe und

R³ eine 2-Cyanbenzyl- oder 2,6-Dicyanbenzylgruppe,

eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe

eine 2-Buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

eine 2-Furanylmethyl-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, in denen R¹ eine Methylgruppe, die durch eine Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, tert.-Butylcarbonyl- oder eine Cyclohexylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Naphthyl-, Methylnaphthyl-, Methoxynaphthyl-, Nitronaphthyl- oder Dimethylaminonaphthyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 2-Phenylethenyl- oder eine Biphenyl-Gruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Phenylloxadiazolyl-, 5-Methyl-3-phenyl-isoxazolyl-, Phenylpyridinyl-, Indolyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Methylisochinolinyl-, (Methoxycarbonylmethylamino)-isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Chinazolinyll-, Methylchinazolinyll-, 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-isochinolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-phthalazinyl-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxophthalazinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyll-, 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-chinazolinyll- oder eine 2-Oxo-2H-chromenyl-Gruppe substituiert ist,

eine 2-Methoxyethyl-, 2-Phenyl- oder 2-Cyanethyl-Gruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Amino-, Cyanmethylamino-, Methylcarbonylamino-, Ethylcarbonylamino-, Isopropylcarbonylamino-, Methoxycarbonylamino-, (Ethoxy-carbonylamino)-carbonylamino- oder eine 2-Oxoimidazolidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfanyl-, Methylsulfanyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Carboxymethoxy-Ethoxy-carbonylmethoxy-, Isopropoxy-carbonylmethoxy-, Aminocarbonylmethoxy-Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylaminocarbonylmethoxy-, Isopropylaminocarbonylmethoxy-, Dimethylaminocarbonylmethoxy-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethoxy- oder Morpholin-4-ylcarbonylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine 1-(Methoxycarbonyl)-ethoxy- oder eine 1-(Aminocarbonyl)-ethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch eine Methylsulfinylmethoxy-Gruppe substituiert ist,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch zwei Methoxygruppen substituiert ist oder

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der im Phenylteil zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- oder eine -N(CH₃)-CO-O-Gruppe ersetzt sind,

R² ein Wasserstoffatom,

eine Methyl-, Isopropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl- oder Phenylgruppe oder

eine Cyanmethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe und

R³ eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen R¹ eine 4-Methoxy-1-naphthylmethyl-Gruppe, eine 2-Chinolinylmethyl-, 4-Chinolinylmethyl- oder eine 6-Chinolinylmethyl-Gruppe, eine 1-Isochinolinylmethyl-, 3-Methyl-1-isochinolinylmethyl-, 4-Methyl-1-isochinolinylmethyl- oder eine 3-Isochinolinylmethyl-Gruppe oder eine 2-Chinazolinylmethyl-, 4-Methyl-2-chinazolinylmethyl- oder eine 4-Chinazolinylmethyl-Gruppe, R² eine Methylgruppe und R³ eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen R¹ eine [2-(Methylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe, eine [2-(Ethylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder eine [2-(Isopropylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe, R² eine Methylgruppe und R³ eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R¹ eine [2-(Aminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe, [2-(Methylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe, eine [2-(Ethylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder eine [2-(Isopropylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe, R² eine Methylgruppe und R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe, eine 2-Butin-1-yl-Gruppe oder eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 5, in denen R¹ eine [2-(Methylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe oder eine [2-(Ethylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe, R² eine Methylgruppe und R³ eine 2-Buten-1-yl- oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R¹ eine (Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-carbonylmethyl-Gruppe oder eine (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-carbonylmethyl-Gruppe, R² eine Methylgruppe und R³ eine 2-Butin-1-yl-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (2) 1-(2-{2-[(Ethylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (3) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (4) 1-(2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (5) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,
- (6) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,
- (7) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,
- (8) 1-[(4-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,
- (9) 1-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (10) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

- (11) 1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,
 (12) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 (13) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,
 (14) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 (15) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 (16) 1-(2-{2-[(Methylaminocarbonyl)methoxy]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
 (17) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und
 (18) 1-(2-{2-[(Isopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

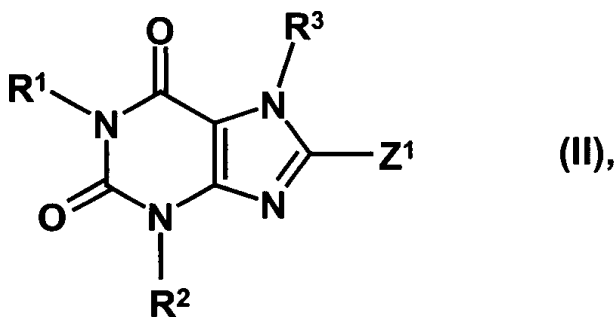
9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

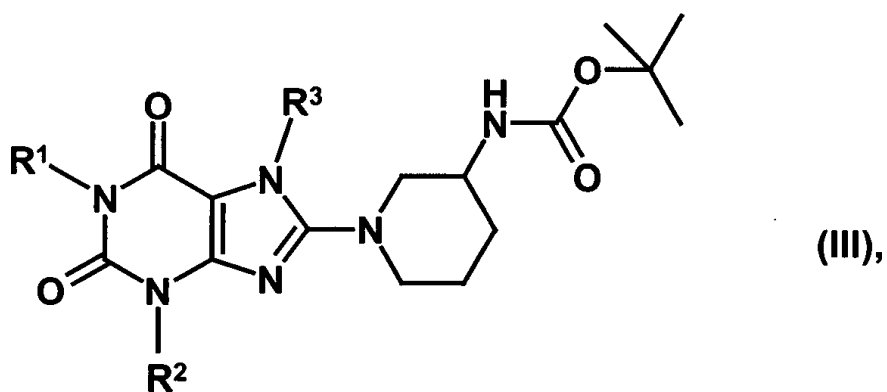
11. Vennrendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

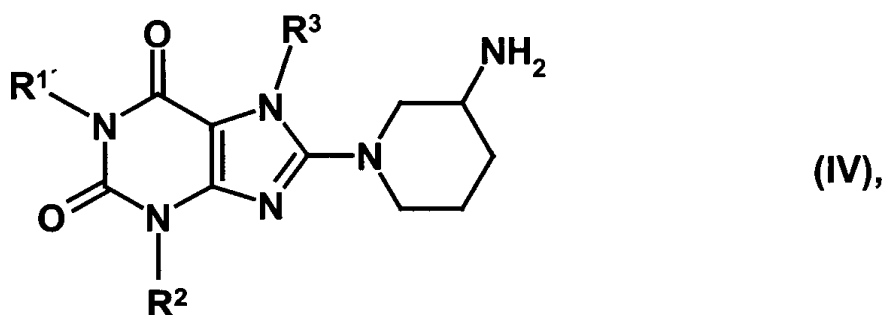
13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß
 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R^1 bis R^3 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und
 Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt,
 mit 3-Aminopiperidin, dessen Enantiomeren oder dessen Salzen umgesetzt wird, oder
 b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹, R² und R³ wie in Anspruch 1 ennräht definiert sind, entschützt wird, oder
 c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R¹ gemäß der in Anspruch 1 erwähnten Definition eine Carboxygruppe enthält:
 eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R² und R³ wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und
 R¹ eine durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe geschützte Carboxygruppe enthält, entschützt wird und/oder
 anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden
 und/oder
 die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren auf-
 getrennt werden und/oder
 die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in
 ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, übergeführt
 werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen