



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 473/16
A 61 K 31/52

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 312 611 0
(31) 11169

(22) 02.02.88
(32) 04.02.87

(44) 21.11.90
(33) US

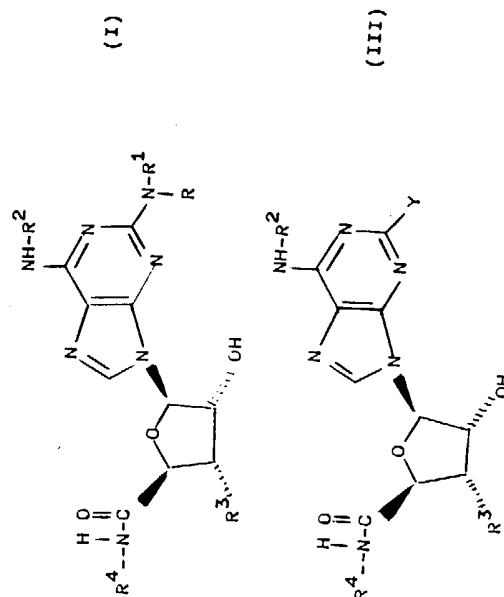
(71) siehe (73)
(72) Hutchison, Alan J., US
(73) Ciba-Geigy AG, Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Adenosin-5'-carboxamid-Derivaten

(55) Verfahren; Herstellung;
Adenosin-5'-carboxamid-Derivate;
Adenosinrezeptorliganden; Adenosinrezeptor-Agonisten
(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von
Adenosin-5'-carboxamid-Derivaten, die als therapeutisch
wirksame Adenosinrezeptor-Agonisten verwendet werden
können. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der
allgemeinen Formel (I) hergestellt, worin die Substituenten,
die in der Beschreibung angegebene Bedeutung
aufweisen, in dem beispielsweise eine Verbindung der
Formel (III), worin die Substituenten, die in der
Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen, mit einer
Verbindung der Formel (IV)

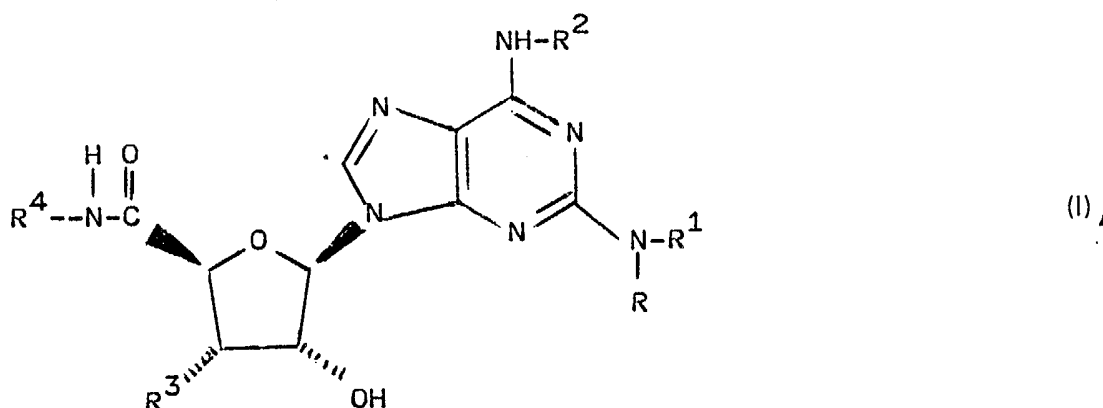
$$R^1-NH-R \quad (IV),$$

worin die Substituenten, die in der Beschreibung angegebene
Bedeutung haben, kondensiert wird. Formeln (I), (III)



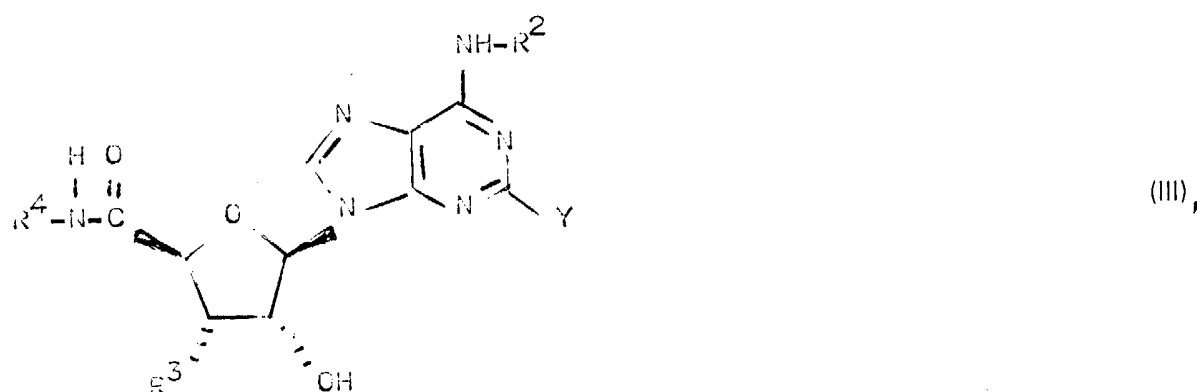
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Adenosin-5'-carboxamid-Derivaten der Formel (I)



worin R Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe darstellt, worin R¹ eine Cycloalkyl-, durch niedere Alkylreste substituierte Cycloalkyl-, 2-Norboranyl-, durch niedere Alkylreste substituierte 2-Norboranyl-, Aryl-, durch niedere Alkylreste substituierte Aryl-, durch Cycloalkylreste substituierte Aryl-, 9-Fluorenyl-, durch niedere Alkylreste substituierte Diaryl-, durch niedere Alkylreste substituierte 9-Fluorenylgruppen bedeutet, oder worin R¹ ein bicyclisches, benzokondensiertes 5- oder 6gliedriges, gesättigtes carbocyclisches Radikal oder ein benzokondensiertes, 5- oder 6gliedriges, gesättigtes, heterocyclisches Radikal, das ein Heteroatom wie Sauerstoff oder Schwefel enthält, die direkt an den ankondensierten Benzenring gebunden sind, bedeutet, und wobei jedes dieser bicyclischen Radikale unsubstituiert oder am Benzenanteil durch niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl-, Trifluormethylgruppen oder Halogene substituiert sein kann, oder wobei diese durch einen Substituenten -W-Z- substituiert sein können, wobei W eine direkte Bindung, eine niedere Alkyl-, niedere Alkenyl-, thiosubstituierte niedere Alkyl- oder oxysubstituierte niedere Alkylengruppe und Z eine Cyan-, Carboxyl- oder eine in Form eines pharmazeutisch geeigneten Esters oder Amids derivatisierte Carboxygruppe darstellen; worin R² Wasserstoff, eine niedere Alkyl- oder eine durch niedere Alkylreste substituierte Arylgruppe bedeutet, worin R³ Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe darstellt, worin R⁴ Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, eine durch niedere Alkylreste substituierte Aryl-, Cycloalkyl- oder durch Hydroxylgruppen substituierte Alkylgruppe bedeutet sowie pharmazeutisch geeignete Esterderivate davon, in denen freie Hydroxylgruppen in Form pharmazeutisch geeigneter Ester verestert sind oder pharmazeutisch geeigneter Salze davon und gegebenenfalls der üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen, **dadurch gekennzeichnet**, daß

a) eine Verbindung der Formel (III)



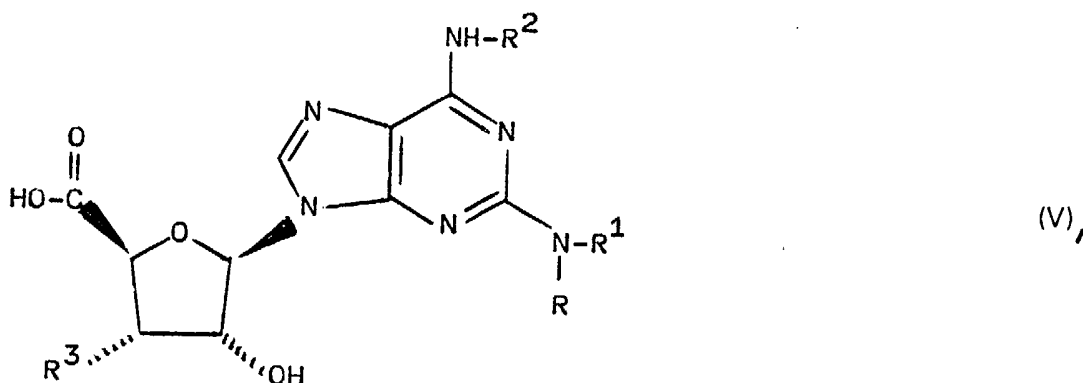
worin R², R³ und R⁴ die Bedeutung aufweisen, wie sie in diesem Anspruch bereits definiert worden ist, und Y eine absplittbare Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel (IV)



worin R und R¹ die Bedeutung aufweisen, wie sie in diesem Anspruch bereits definiert worden ist, kondensiert wird und, wenn es sich als notwendig erweist, beliebige, die Umsetzung störende

Gruppen in den Ausgangsstoffen zeitweilig geschützt werden und anschließend diese Schutzgruppen wieder entfernt werden, wodurch eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird; oder daß

b) eine Verbindung der Formel (V)



worin R^1 , R^2 und R^3 die Bedeutung aufweisen, wie sie in diesem Anspruch bereits definiert worden ist, oder ein reaktives, funktionelles Derivat davon, mit einem Amin der Formel (VI)



worin R^4 die Bedeutung aufweist, wie sie in diesem Anspruch bereits definiert worden ist, kondensiert wird, und, wenn es sich als notwendig erweist, beliebige, die Umsetzung störende Gruppen in den Ausgangsstoffen zeitweilig geschützt werden und anschließend die Schutzgruppen wieder entfernt werden, wodurch eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, und daß in einem dieser Verfahren, wenn es gewünscht wird, eine hergestellte Verbindung der Formel (I) in eine andere erfindungsgemäße Verbindung umgesetzt wird und, wenn es gewünscht wird, eine freie Verbindung in ein Salz oder ein hergestelltes Salz in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz umgesetzt wird, und, wenn es sich als notwendig erweist, ein Isomerengemisch oder ein Gemisch von Racematen, die erhalten worden sind, in die einzelnen Isomeren oder Racemate aufgespalten werden, oder, wenn es gewünscht wird, ein Racemat in die optischen Antipoden aufgespalten wird und gegebenenfalls Verbindungen der Formel (I) allein oder zusammen mit Hilfsstoffen, Bindemitteln, Gleitmitteln, Aromastoffen usw., die üblicherweise zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden, gegebenenfalls mit anderen wirksamen Stoffen mit ähnlichen Eigenschaften zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.

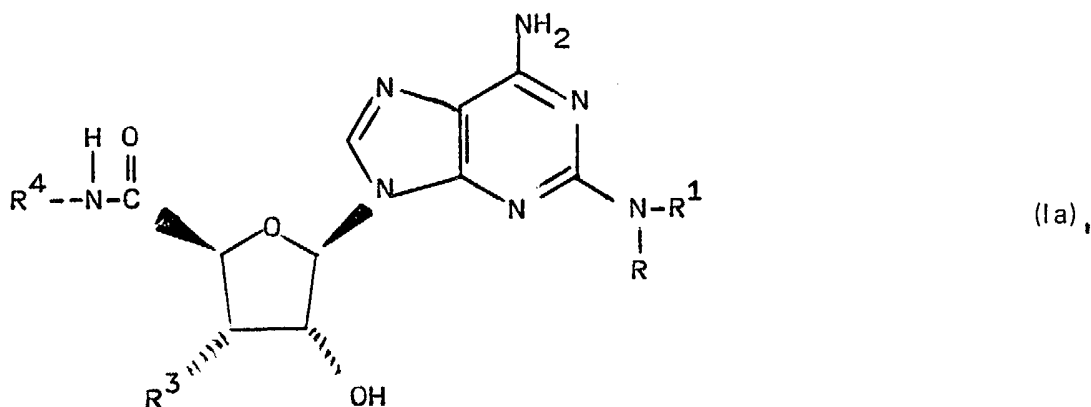
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (I), in der R Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, R^1 eine durch niedere Alkylreste substituierte Cycloalkylgruppe bedeuten oder worin R^1 eine durch niedere Alkylreste substituierte Arylgruppe bedeutet, wobei Aryl ein Pyridyl-, Thienyl-, Naphthyl-, Phenyl-, durch ein oder zwei Halogene, Trifluormethyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl- oder niedere Alkylgruppen substituierte Phenylgruppen oder eine durch einen Substituenten -W-Z substituierte Phenylgruppe bedeutet, in dem W eine direkte Bindung, eine niedere Alkylengruppe, eine niedere Alkenylengruppe, eine thiosubstituierte niedere Alkylengruppe oder eine oxysubstituierte niedere Alkylengruppe und Z eine Cyan-, Carboxyl-, in Form eines pharmazeutischen Esters derivatisierte Carboxyl- oder in Form eines pharmazeutisch geeigneten Amids derivatisierte Carboxylgruppe bedeuten, oder worin R^1 einen Substituenten der Formel B darstellt



worin A eine Methylengruppe, Sauerstoff oder Schwefel darstellt, n Null oder Eins bedeutet und R_a Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, niedere Alkoxygruppe, Halogen oder eine Gruppierung -W-Z bedeutet, wie sie weiter oben definiert worden ist; worin R^2 Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl-, durch Hydroxylreste substituierte niedere Alkyl-, durch niedere Alkylreste substituierte

Arylgruppe darstellt, wobei Aryl ein Pyridyl-, Thienyl- oder Phenylradikal bedeutet, sowie pharmazeutisch geeignete Ester davon, in denen eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen in Form pharmazeutisch geeigneter Ester verestert sind, oder pharmazeutisch geeignete Salze davon hergestellt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (Ia)



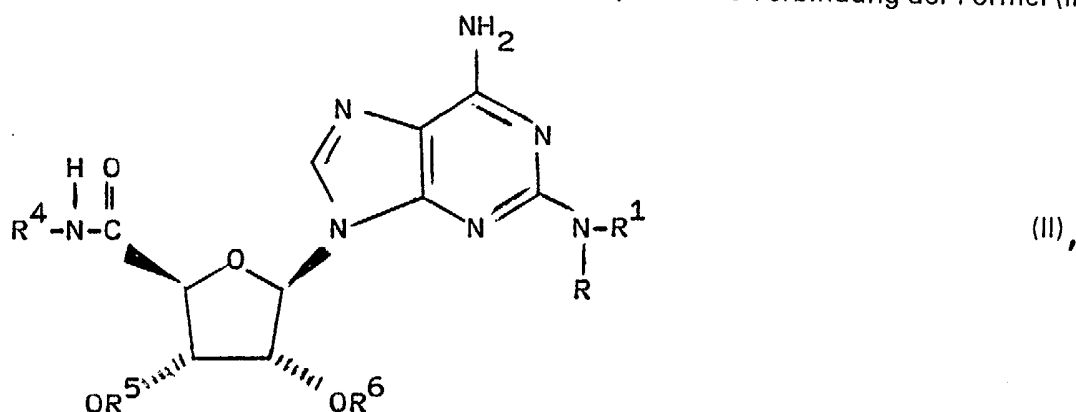
worin R Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet, R¹ eine durch niedere Alkylreste substituierte Cycloalkylgruppe darstellt oder R¹ eine durch niedere Alkylreste substituierte Arylgruppe darstellt, worin Aryl Thienyl-, Pyridyl-, Phenyl- oder durch Halogen, Trifluormethyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl-, niedere Alkylgruppen oder durch einen Substituenten –W–Z, worin W eine direkte Bindung, eine niedere Alkylgruppe, eine thiosubstituierte niedere Alkylgruppe oder eine oxysubstituierte niedere Alkylgruppe und Z eine Cyan-, Carboxyl-, niedere Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, N-mono- oder N,N-di-niedere Alkylcarbamoylgruppe darstellen, bedeutet oder worin R einen Substituenten der Formel B'



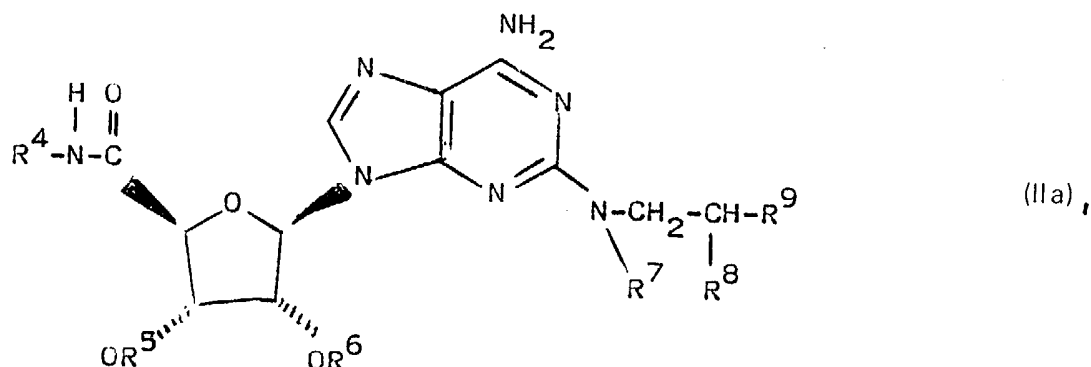
bedeutet, in dem A' eine direkte Bindung, eine Methylengruppe, Sauerstoff oder Schwefel darstellt und R_a Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkoxy-, Hydroxylgruppe, Halogen oder eine –W–Z-Gruppierung, wie sie weiter oben definiert worden ist, bedeutet, worin R³ Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe darstellt und worin R⁴ Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder durch Hydroxylgruppen substituierte niedere Alkylgruppe bedeutet sowie pharmazeutisch geeignete, als Medikamentenvorstufe dienende Esterderivate davon, in denen eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen in Form eines pharmazeutisch geeigneten Esters verestert sind oder pharmazeutisch geeignete Salze davon hergestellt werden.

4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (I) oder (Ia), worin R³ eine Hydroxylgruppe darstellt, ein pharmazeutisch geeignetes, als Medikamentenvorstufe dienendes Esterderivat davon, in dem eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen in Form eines pharmazeutisch geeigneten Esters verestert sind sowie pharmazeutisch geeignete Salze davon hergestellt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (I), in der R³ eine Hydroxylgruppe bedeutet, R⁴ eine niedere Alkyl-, Cyclopropyl- oder durch Hydroxylgruppen substituierte niedere Alkylgruppe bedeutet und R, R¹, A' und R_a die Bedeutung aufweisen, wie sie in dem Anspruch definiert worden ist, pharmazeutisch geeignete, als Medikamentenvorstufe dienende Esterderivate davon, in denen freie Hydroxylgruppen in Form pharmazeutisch geeigneter Ester verestert sind oder pharmazeutisch geeignete Salze davon hergestellt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (II)



- worin R Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet, R¹ eine (C₅- oder C₆)-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkylgruppe darstellt oder worin R¹ eine Aryl-C₁-C₄-alkylgruppe bedeutet, in der Aryl eine 2- oder 3-Thienyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Phenyl- oder durch Halogen, eine Trifluormethyl-, niedere Alkoxy-, niedere Alkylgruppe oder durch einen Substituenten -W-Z, in dem W eine direkte Bindung, eine C₁-C₄-Alkylengruppe, eine Thio-C₁-C₃-alkylengruppe oder eine Oxy-C₁-C₃-Alkylengruppe und Z eine Cyan-, Carboxyl-, niedere Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-, N-mono- oder N,N-di-niedere Alkylcarbamoylgruppe bedeuten, monosubstituierte Phenylgruppe darstellt, worin R⁴ eine C₁-C₄-Alkylgruppe, Cyclopropyl- oder Hydroxy-C₂-C₄-alkylgruppe bedeutet, worin R⁵ und R⁶ Wasserstoff, niedere Alkanoyl-, niedere Alkoxy-niedere Alkanoyl-, Aroyl-, Carbamoyl-, mono- oder di-niedere Alkylcarbamoylgruppen bedeuten oder pharmazeutisch geeignete Salze davon hergestellt werden.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (II), worin R eine C₁-C₃-Alkylgruppe oder Wasserstoff bedeutet, worin R¹ eine -CH₂CH₂-(Cyclohexyl- oder -Cyclopentylgruppe) bedeutet oder worin R¹ eine -CH₂CH₂-Arylgruppe darstellt, in der Aryl ein 2- oder 3-Pyridyl-, Phenyl- oder ein durch einen Substituenten -CH₂CH₂Z oder -OCH₂-Z, in dem Z eine Cyan-, Carboxyl-, niedere Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-, N-mono- oder N,N-di-niedere Alkylcarbamoylgruppe darstellt, monosubstituiertes Phenylradikal bedeutet, worin R⁴ eine Ethyl- oder Hydroxyethylgruppe darstellt und worin R⁵ und R⁶ Wasserstoff, niedere Alkanoyl- oder niedere Alkoxy-C₂-C₄-alkanoylgruppen bedeuten oder pharmazeutisch geeignete Salze davon hergestellt werden.
8. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel II, worin R Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, R¹ eine Cyclohexylethylgruppe darstellt oder worin R¹ eine 2-Phenylethyl-, 2-(2-Pyridyl)ethyl- oder eine in der para-Stellung durch eine -CH₂CH₂Z-Gruppierung, in der Z eine Carboxyl-, niedere Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl- oder Mono-niedere alkylcarbamoylgruppe darstellt, substituierte 2-Phenylethylgruppe darstellt, worin R⁴ eine Ethylgruppe bedeutet und R⁵ und R⁶ Wasserstoff darstellen oder pharmazeutisch geeignete Salze davon hergestellt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel (IIa)



worin R⁴ eine Ethylgruppe bedeutet, R⁵ und R⁶ Wasserstoff oder niedere Alkanoylgruppen darstellen, R⁷ Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, R⁸ Wasserstoff oder eine

Methylgruppe darstellt, R⁹ eine Cyclohexyl-, Phenyl- oder eine durch Halogen, eine Trifluormethyl-, niedere Alkyl-, niedere Alkoxygruppe oder eine -CH₂CH₂Z-Gruppierung, in der Z eine Carboxyl- oder niedere Alkoxycarbonylgruppe bedeutet, monosubstituierte Phenylgruppe darstellt oder pharmazeutisch geeigneter Salze davon hergestellt werden.

10. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß 2-(2-Cyclohexylethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid oder einem pharmazeutisch geeigneten Salz davon hergestellt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß 2-(2-Phenylethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid oder einem pharmazeutisch geeigneten Salz davon hergestellt wird.
12. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß 2-(p-(2-Carboxyethyl)-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid oder einem pharmazeutisch geeigneten Salz davon hergestellt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß 2-(p-(carboxymethoxy)-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid oder einem pharmazeutisch geeigneten Salz davon hergestellt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß 2-(p-Methoxy-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid oder einem pharmazeutisch geeigneten Salz davon hergestellt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß 2-(p-Chlor-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid oder ein pharmazeutisch geeignetes Salz davon hergestellt wird.
16. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß 2-(p-Fluor-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid oder ein pharmazeutisch geeignetes Salz davon hergestellt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung bestimmter 2-substituierter Adenosin-5'-carboxamid-Derivate als Adenosinrezeptorliganden, pharmazeutische Zusammensetzungen davon und ihre Verwendung als therapeutisch wirksame Adenosinrezeptor-Agonisten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Gegenwärtig liegen keine bekannten Lösungen des Standes der Technik vor.

Ziel der Erfindung

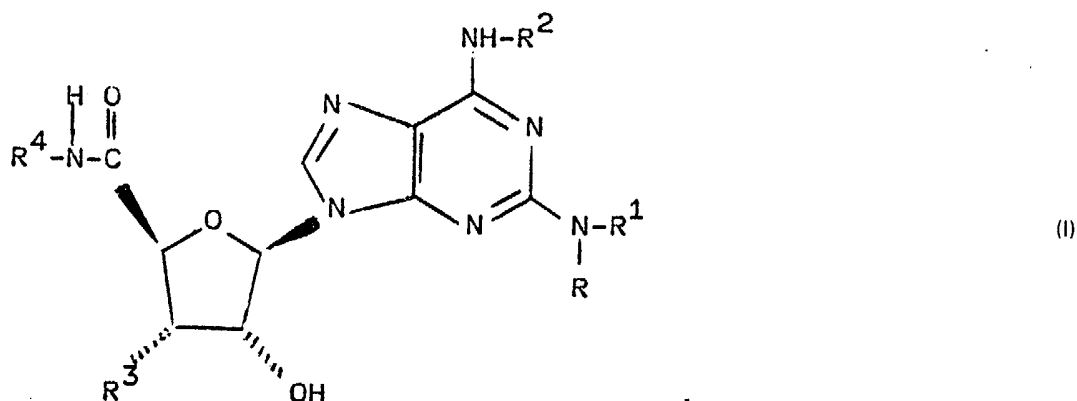
Mit der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von bestimmten Adenosin-5'-carboxamid-Derivaten zur Verfügung gestellt.

Diese Verbindungen sind wirksam als Adenosin-, insbesondere als Adenosin-2-(A-2-)-rezeptorliganden, die bei Säugetieren als Adenosinrezeptor-Agonisten, insbesondere als Adenosin-2-(A-2-)-rezeptor-Agonisten, geeignet sind. Durch diese vorteilhaften Eigenschaften sind die Verbindungen zur Behandlung von Zuständen in Säugetieren geeignet, die auf eine selektive Adenosinrezeptor-Stimulierung ansprechen, insbesondere auf eine Adenosin-2-rezeptor-Stimulierung, z. B. cardiovaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck, Thrombose und Atherosklerose, weiterhin Erkrankungen des Zentralnervensystems, die psychotische Erkrankungen darstellen, wie Schizophrenie und konvulsive Erkrankungen wie Epilepsie.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer therapeutisch wirksamer Adenosinrezeptor-Agonisten bereitzustellen.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Verbindungen der allgemeinen Formel I



hergestellt, worin R Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe R¹ eine Cycloalkyl-, Cycloalkyl-niedere alkyl-, 2-Norboranyl-, 2-Norboranyl-niedere alkyl-, Aryl-, Aryl-niedere alkyl-, Aryl-cycloalkyl-, 9-Fluorenyl-, Diaryl-niedere alkyl oder 9-Fluorenyl-niedere alkylgruppe bedeuten oder worin R¹ ein bicyclisches, benzokondensiertes, 5- oder 6gliedriges, gesättigtes carbocyclisches Radikal oder ein benzokondensiertes 5- oder 6gliedriges, gesättigtes heterocyclisches Radikal mit einem Heteroatom wie Sauerstoff oder Schwefel darstellt, wobei dieses direkt an den kondensierten Benzenring gebunden ist, wobei dieses bicyclische Radikal nicht substituiert oder am Benzenanteil durch niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl-, Trifluormethylgruppen oder Halogene substituiert sein kann, oder durch einen Substituenten -W-Z, worin W eine direkte Bindung, eine niedere Alkyl-, niedere Alkenyl-, Thio-niedere alkylen- oder Oxo-niedere alkylengruppe und Z eine Cyan-, Carboxy- oder in Form eines pharmazeutisch geeigneten Esters derivatisierte Carboxylgruppe bedeuten, worin R² Wasserstoff, eine niedere Alkyl- oder eine Aryl-niedere alkylgruppe darstellt, worin R³ Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe bedeutet, worin R⁴ Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Aryl-niedere alkyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxyl-niedere alkylgruppe darstellt sowie pharmazeutisch geeignete Ester davon, in denen die freien Hydroxylgruppen in Form pharmazeutisch geeigneter Ester verestert sind und pharmazeutisch geeignete Salze davon.

In den vorstehenden und nachfolgenden Ausführungen bedeutet der Begriff „Aryl“ ein gegebenenfalls substituiertes, carbocyclisches, aromatisches Radikal, das vorzugsweise 1- oder 2-Naphthyl, Phenyl, oder ein Naphthyl- oder Phenylradikal ist, das durch ein bis drei niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl-, Trifluormethylgruppen oder Halogene substituiert ist, oder ein Naphthyl- oder Phenylradikal, das durch einen Substituenten -W-Z substituiert ist, in dem W eine direkte Bindung, eine niedere Alkyl-, niedere Alkenyl-, Thio-niedere alkylen- oder Oxo-niedere alkylengruppe und Z eine Cyan-, Carboxyl- oder in Form eines pharmazeutisch geeigneten Esters oder Amids derivatisierte Carboxylgruppe bedeuten, oder „Aryl“ stellt ein heterocyclisches, aromatisches Radikal dar, das vorzugsweise ein Pyridyl- oder Thienylradikal ist, die jeweils substituiert sein können, wie es weiter oben für Phenylradikale beschrieben worden ist.

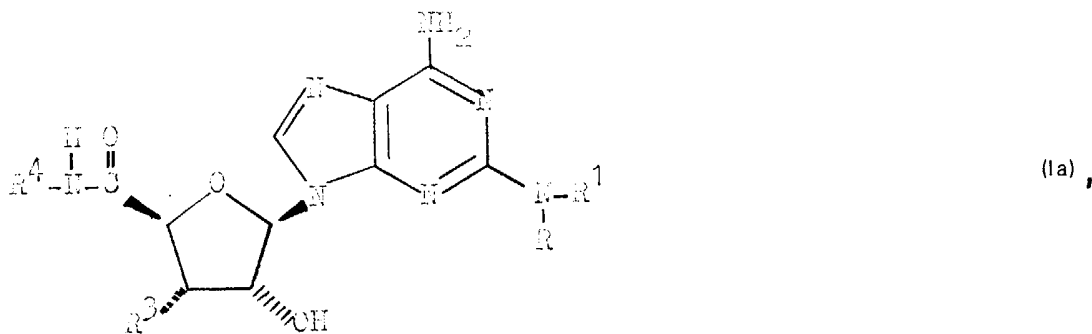
Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin alle Reste die Bedeutung aufweisen, wie sie hierin bereits definiert worden ist, außer daß R sich von niederen Alkylgruppen unterscheidet, R¹ keine Cycloalkylgruppen bedeutet, W keine niederen Alkenylgruppen darstellt und worin Aryl-, Naphthyl-, Pyridyl- und Thienylradikale ausschließlich unsubstituiert sind.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel (I), in denen R Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, R¹ eine Cycloalkyl-niedere alkylgruppe darstellen oder worin R¹ eine Aryl-niedere alkylgruppe bedeutet, worin Aryl ein Pyridyl-, Thienyl-, Naphthyl-, Phenyl- oder ein durch ein oder zwei Substituenten wie Halogene, Trifluormethyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl- und niedere Alkylgruppen substituiertes Phenylradikal darstellt oder worin Phenyl durch einen Substituenten -W-Z substituiert ist, worin W eine direkte Bindung, eine niedere Alkyl-, niedere Alkenyl-, Thio-niedere alkylen- oder Oxy-niedere alkylengruppe und Z eine Cyan-, Carboxyl- oder eine in Form eines pharmazeutisch geeigneten Esters derivatisierte Carboxylgruppe bedeuten oder worin R¹ einen Substituenten der Formel B darstellt



worin A eine Methylengruppe, Sauerstoff oder Schwefel, n Null oder Eins und Rₐ Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, niedere Alkoxygruppe oder Halogen oder eine Gruppierung -W-Z, wie sie weiter oben definiert wurde, R² Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, R³ Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe, R⁴ Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl-, Hydroxy-niedere alkyl- oder Aryl-niedere alkylgruppe bedeuten, wobei der Begriff „Aryl“ ein Pyridyl-, Thienyl- oder Phenylradikal darstellt, sowie pharmazeutisch geeignete Esterderivate davon, in denen eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen zu pharmazeutisch geeigneten Estern derivatisiert sind und pharmazeutisch geeignete Salze davon. Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel (I), wie sie hierin beschrieben worden sind, worin alle Reste die Bedeutung aufweisen, wie sie hierin bereits definiert worden ist, außer daß R keine niedere Alkylgruppe, R¹ keine Cycloalkyl-niedere alkyl- und Naphthylgruppe und W keine niedere Alkenylengruppe darstellen.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel (Ia)



worin R Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, R¹ eine Cycloalkyl-niedere Alkylgruppe darstellen oder worin R¹ eine Aryl-niedere Alkylgruppe bedeutet, in der Aryl ein Thienyl-, Pyridyl-, Phenyl- oder ein durch Halogen, eine Trifluormethyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl-, niedere Alkylgruppe substituiertes Phenylradikal darstellt, oder worin diese durch einen Substituenten -W-Z- substituiert sind, in dem W eine direkte Bindung, eine niedere Alkyl-, Thio-niedere Alkyl- oder Oxy-niedere Alkylgruppe und Z eine Cyan-, Carboxyl-, niedere Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, N-mono- oder N,N-di-niedere Alkylcarbamoylgruppe bedeuten, oder worin R¹ einen Substituenten der Formel (B') darstellt

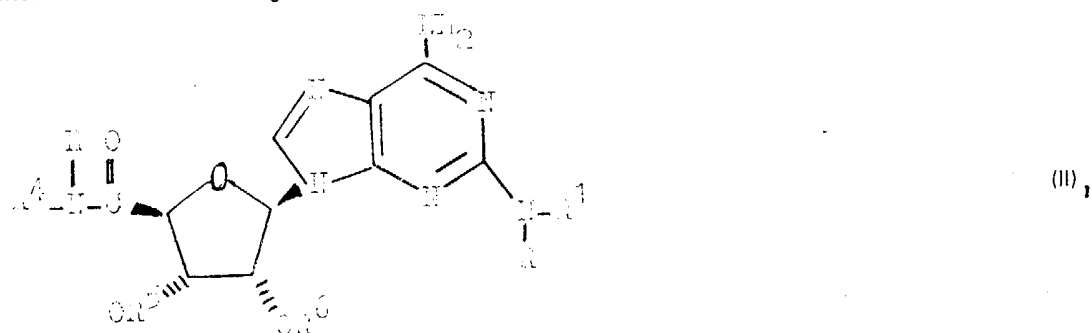


worin A' eine direkte Bindung, eine Methylengruppe, Sauerstoff oder Schwefel und R₂ Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxylgruppe oder Halogen oder eine Gruppierung -W-Z, wie sie weiter oben definiert ist, bedeuten, worin R³ Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe darstellt und worin R⁴ Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxy-niedere Alkylgruppe darstellt sowie pharmazeutisch geeignete, Medikamentenvorstufen darstellende Esterderivate davon, in denen eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen in Form pharmazeutisch geeigneter Ester verestert sind und pharmazeutisch geeignete Salze davon.

Eine untergeordnete Ausführungsform davon betrifft Verbindungen der Formel (Ia), worin alle Reste die Bedeutung aufweisen, wie sie hierin bereits definiert worden sind, ausgenommen, daß R keine niedere Alkylgruppe, und R¹ keine Cycloalkyl-niedere Alkyl- und Thienylgruppe darstellen.

Bevorzugt werden diejenigen Verbindungen der Formel I und Ia, in denen R³ eine Hydroxylgruppe bedeutet sowie Esterderivate davon.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel (Ia), in denen R³ eine Hydroxylgruppe, R⁴ eine niedere Alkyl-, Cyclopropyl- oder Hydroxy-niedere Alkylgruppe bedeuten und R, R¹, A' und R₂ die Bedeutungen aufweisen, wie sie hierin bereits definiert worden sind, sowie pharmazeutisch geeignete, Medikamentenvorstufen darstellende Esterderivate davon, in denen freie Hydroxylgruppen zu pharmazeutisch geeigneten Esterderivaten verestert sind, und pharmazeutisch geeignete Salze davon. Weiter werden die Verbindungen der Formel (II) bevorzugt



worin R Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe, R¹ eine (C₅- oder C₆-)Cycloalkyl-C₁-C₄-alkylgruppe bedeutet oder worin R¹ eine Aryl-C₁-C₄-alkylgruppe darstellt, wobei „Aryl“ eine 2- oder 3-Thienyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Phenyl- oder eine durch Halogen, Trifluormethyl-, niedere Alkoxy-, niedere Alkylgruppen oder durch einen Substituenten -W-Z, in dem W eine direkte Bindung, eine C₁-C₄-Alkyl-, Thio-C₁-C₃-alkyl- oder Oxy-C₁-C₃-Alkylgruppe und Z eine Cyan-, Carboxy-, niedere Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, N-mono- oder N,N-di-niedere Alkylcarbamoylgruppe darstellen, monosubstituierte Phenylgruppe bedeutet, worin R⁴ eine C₁-C₄-Alkyl-, Cyclopropyl- oder Hydroxy-C₂-C₄-alkylgruppe darstellt, worin R⁵ und R⁶ Wasserstoff, niedere Alkanoyl-, niedere Alkoxy-niedere Alkanoyl-, Aryl-, Carbamoyl-, mono- oder di-niedere Alkylcarbamoylgruppen sowie pharmazeutisch geeignete Salze davon bedeuten.

Eine untergeordnete Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel (II), worin alle Reste die Bedeutung aufweisen, wie sie hierin bereits definiert worden ist, ausgenommen, daß R nicht eine C₁-C₄-Alkylgruppe und R¹ keine (C₅- oder C₆-)Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl- oder 2- oder 3-Thienylgruppe ist.

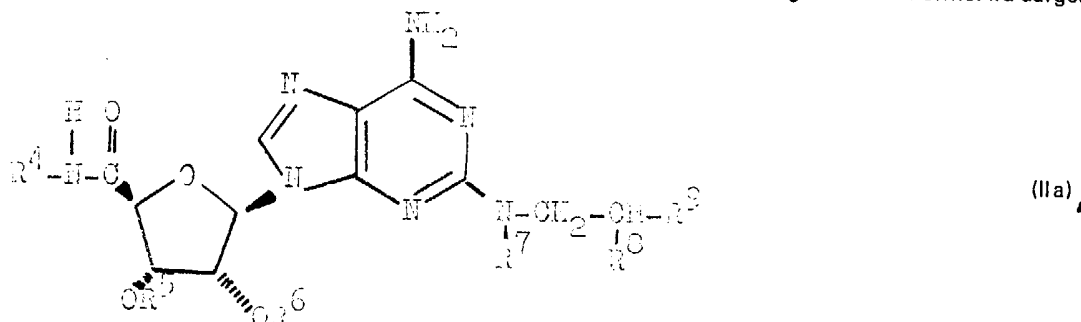
Besonders bevorzugt werden jene Verbindungen der Formel (II), in denen R eine C₁-C₃-Alkylgruppe oder Wasserstoff darstellt, worin R¹ eine -CH₂CH₂-(cyclohexyl- oder cyclopentyl)gruppe darstellt oder worin R¹ eine -CH₂CH₂-arylgruppe bedeutet, in der „Aryl“ eine 2- oder 3-Pyridyl-, Phenyl- oder eine durch einen Substituenten -CH₂CH₂-Z oder -OCH₂Z, in denen Z eine Cyan-, Carboxyl-, niedere Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, N-mono- oder N,N-di-niedere Alkylcarbamoylgruppe bedeutet, monosubstituierte Phenylgruppe darstellt, worin R⁴ eine Ethyl- oder Hydroxyethylgruppe bedeutet, worin R⁵ und R⁶ Wasserstoff, niedere Alkanoyl- oder niedere Alkoxy-C₂-C₄-alkanoylgruppen darstellen sowie pharmazeutisch geeignete Salze davon.

Eine untergeordnete Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel (II), wie sie hierin beschrieben wurde als besonders bevorzugt, worin alle Reste die Bedeutungen aufweisen, wie sie hierin bereits definiert worden sind, ausgenommen, daß R keine C₁-C₃-Alkylgruppe und R¹ keine -CH₂CH₂-(Cyclohexyl- oder Cyclopentyl)gruppe bedeuten.

Am meisten werden die Verbindungen der Formel (II) bevorzugt, in denen R Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellt, worin R¹ eine 2-Phenylethyl-, 2-(2-Pyridyl)ethyl-, oder 2-Phenylethylgruppe, die in der para-Stellung durch eine -CH₂CH₂-Z-Gruppierung substituiert ist, wobei Z eine Carboxyl-, niedere Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl- oder mono-niedere Alkylcarbamoylgruppe darstellt, bedeutet, worin R⁴ eine Ethylgruppe darstellt und worin R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten sowie pharmazeutisch geeignete Salze davon.

Eine untergeordnete Ausführungsform bezieht sich auf Verbindungen der Formel (II), wie sie hierin weiter oben beschrieben worden sind als am meisten bevorzugt, worin alle Reste die Bedeutungen aufweisen, wie sie hierin bereits definiert worden sind, ausgenommen, daß R keine Methylgruppe und R¹ keine Cyclohexylethylgruppe bedeuten.

Eine besonders bevorzugte Ausführung dieser Erfindung wird auch durch die Verbindungen mit der Formel IIa dargestellt



worin R⁴ eine Ethylgruppe darstellt, R⁵ und R⁶ Wasserstoff oder niedere Alkanoylgruppen bedeuten, R⁷ Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellt, R⁸ Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, R⁹ eine Cyclohexyl-, Phenyl- oder eine durch Halogen, Trifluormethyl-, niedere Alkyl-, niedere Alkoxy- oder -CH₂CH₂-Z-Gruppierung monosubstituierte Phenylgruppe, in der Z eine Carboxyl- oder niedere Alkoxy-carbonylgruppe darstellt, bedeutet sowie pharmazeutisch geeignete Salze davon. Die allgemeinen Definitionen, die hierin verwendet worden sind, haben innerhalb des Schutzzumfanges dieser Erfindung die folgenden Bedeutungen:

Der Begriff „niedere“, wie er oben verwendet worden ist und im folgenden in Verbindung mit organischen Radikalen oder Verbindungen verwendet wird, definiert solche mit bis zu und einschließlich 7, vorzugsweise bis zu und einschließlich 4 und vorteilhafterweise mit einem und zwei Kohlenstoffatomen.

Niedere Alkylgruppen enthalten vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und stellen z. B. Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- und vorteilhafterweise Methylgruppen dar.

Niedere Alkoxygruppen enthalten vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und stellen z. B. Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy- oder Isopropoxygruppen dar.

Niedere Alkylengruppen weisen vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome auf und stellen z. B. Methylene- oder Ethylengruppen dar.

Niedere Alkenylengruppen enthalten vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome und stellen z. B. Ethylen-, 1- oder 2-Propenylgruppen dar.

Halogen bedeutet vorzugsweise Chlor, kann jedoch auch Fluor, Brom oder Iod sein.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Atomen im Ring, d. h. eine C₃-C₆-Cycloalkylgruppe, die eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe bedeuten, vorzugsweise jedoch eine Cyclopropylgruppe.

Der Begriff „Cycloalkyl-niedere alkylgruppe“ stellt vorzugsweise eine (Cyclopentyl- oder Cyclohexyl)-C₁-C₄-alkylgruppe, vorteilhafterweise eine 1- oder 2-(Cyclopentyl- oder Cyclohexyl)-ethyl-, -propyl- oder -butylgruppe dar.

Aryl wurde hierin bereits definiert und bedeutet vorteilhafterweise eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die wie oben beschrieben substituiert ist. Durch den Begriff „Aryl-niedere alkylgruppe“ wird vorzugsweise eine Aryl-C₁-C₄-alkylgruppe bezeichnet, wobei der Begriff „Aryl“ ein carbocyclisches oder heterocyclisches, aromatisches Radikal bedeutet, wie es oben definiert worden ist, z. B. ein Benzyl- oder 1- oder 2-Phenyl-(ethyl-, -propyl oder butyl)radikal, wobei diese jeweils unsubstituiert oder am Phenylring in der Weise substituiert sein können, wie es für Aryl weiter oben definiert wurde, oder ein 2-, 3- oder 4-Pyridylmethylradikal oder ein 2-(2-, 3- oder 4-pyridyl)-ethyl-, propyl- oder butylradikal, oder ein 1- oder 2-Naphthylmethylradikal oder ein 2-(1- oder 2-Naphthyl)-(ethyl, propyl- oder butyl)radikal. Der Begriff „Diaryl-niedere alkylgruppe“ bezeichnet vorzugsweise eine Diphenyl-C₁-C₄-alkylgruppe, z. B. eine omega-Diphenyl-(methyl-, ethyl- oder propyl)gruppe. Der Begriff „Hydroxy-niedere alkylgruppe“ bezeichnet vorzugsweise eine 2-, 3- oder 4-Hydroxy-C₂-C₄-alkylgruppe, vorteilhafterweise eine Hydroxyethylgruppe.

Der Begriff „Pyridylgruppe“ bezeichnet ein 2-, 3- oder 4-Pyridylradikal, vorteilhafterweise ein 2- oder 3-Pyridylradikal. Der Begriff „Thienylgruppe“ bezeichnet ein 2- oder 3-Thienylradikal. Der Begriff „Aryl-cycloalkyl“ bezeichnet vorzugsweise Phenyl-C₃-C₆-cycloalkylgruppen, z. B. 2-Phenylcyclohexyl- oder 2-Phenylcyclopropylgruppen.

Ein bicyclisches, benzokondensiertes 5- oder 6-gliedriges, gesättigtes, carbocyclisches Radikal, wie es in der Formel B als Substituent R¹ dargestellt worden ist, wenn A eine Methylengruppe bedeutet, stellt vorzugsweise eine 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthyl- oder -2-indanylradikal dar, die jeweils nicht substituiert oder am Benzoanteil substituiert sein können, wie es oben für Phenyl- oder Arylgruppen beschrieben worden ist. Ein bicyclisches, benzokondensiertes, 5- oder 6-gliedriges, gesättigtes, heterocyclisches Radikal als Substituent, wie er in der Formel B angegeben ist, wenn A Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, stellt vorzugsweise ein 3,4-Dihydro-2H-[1]-3-benzopyranyl- oder 3,4-Dihydro-2H-[1]-3-benzothiopyranylradikal dar, die jeweils unsubstituiert oder am Benzoanteil substituiert sein können, wie es oben für Phenylgruppen unter den Arylgruppen beschrieben worden ist.

Niedere Alkoxy-carbonylgruppen enthalten vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkoxyanteil und sind z. B.

Methoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl- oder vorteilhafterweise Ethoxycarbonylgruppen.

Der Begriff „niedere Alkanoylgruppen“ bezeichnet vorzugsweise C₁-C₄-Alkanoylgruppen, z. B. Acetyl-, Isobutyryl- oder Pivaloylgruppen.

Der Begriff „niedere Alkoxy- niedere alkanoylgruppen“ bezeichnet vorzugsweise niedere Alkoxy-C₂-C₄-alkanoylgruppen, z. B. Methoxyacetyl- oder 3-Ethoxypropionylgruppen.

Der Begriff „Aroyl“ bezeichnet vorzugsweise Benzoylgruppen oder durch eine bis drei niedere Alkyl-, niedere Alkoxygruppen, Halogene oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzoylgruppen, 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonylgruppen oder 2- oder 3-Thienylcarbonylgruppen.

Durch die Begriffe „Mono- und Di- niedere alkylcarbamoylgruppe“ werden z. B. N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl- und N,N-Diethylcarbamoylgruppen bezeichnet.

Der Begriff „Carboxylgruppe, verestert in Form eines pharmazeutisch geeigneten Esters“ bedeutet vorteilhafterweise einen Ester, der durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen in die Form der freien Carbonsäure umsetzbar ist, z. B. niedere Alkoxy-carbonylgruppen, durch Amino-, Mono- oder Di-niedere Alkylaminogruppen substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, durch Carboxygruppen substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, z. B. alpha-Carboxy-substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, durch niedere Alkoxy-carbonylgruppen substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, z. B. alpha-niedere Alkoxy-carbonyl-substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, durch Arylreste substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, z. B. gegebenfalls substituierte Benzoyloxycarbonyl- oder Pyridylmethoxycarbonylgruppen, (Hydroxy-, niedere Alkanoyloxy- oder niedere Alkoxy-substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, z. B. Pivaloyloxymethoxycarbonylgruppen, (Hydroxy-, niedere Alkanoyloxy- oder niedere Alkoxy-substituierte) niedere Alkoxy-methoxycarbonylgruppen, Bicycloalkoxy-carbonyl-substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, z. B. Bicyclo[2.2.1]heptyloxycarbonyl-substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, insbesondere Bicyclo[2.2.1]heptyloxycarbonyl-substituierte Methoxycarbonylgruppen wie Bornyloxycarbonylmethoxycarbonylgruppen, 3-Phthalidoxycarbonylgruppen, durch niedere Alkyl-, niedere Alkoxygruppen oder Halogene substituierte 3-Phthalidoxycarbonylgruppen, niedere Alkoxy-carbonyloxysubstituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, z. B. 1-(Methoxy- oder Ethoxy-carbonyloxy)-ethoxycarbonylgruppen, Aryloxycarbonylgruppen, z. B. Phenoxy-carbonylgruppen oder Phenoxy-carbonylgruppen, die vorteilhafterweise in der ortho-Position durch Carboxy- oder niedere Alkoxy-carbonylgruppen substituiert sind.

Der Begriff „Carboxylgruppe, in Form eines pharmazeutisch geeigneten Amids derivatisiert“ bezeichnet vorzugsweise Carbamoyl-, durch niedere Alkylgruppen mono- oder disubstituierte Carbamoylgruppen.

Die pharmazeutisch geeigneten Esterderivate, in denen eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen in Form eines pharmazeutisch geeigneten Esters verestert sind, sind insbesondere als Medikamentenvorstufe dienende Ester, die durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen in die Verbindungen der Formel (I), die freie Hydroxylgruppen aufweisen, umsetzbar sind. Bevorzugt als diese, als Medikamentenvorstufe dienenden, pharmazeutisch geeigneten Ester sind die Ester der niederen Alkansäuren, z. B. der Essigsäure, Isobuttersäure, Pivalinsäure; der durch niedere Alkoxygruppen substituierten niederen Alkansäuren, z. B. die Ester der Methoxyessigsäure, der 3-Ethoxypropionsäure; Ester der Arylcarbonsäuren, z. B. Ester der Benzoesäure, der Nicotinsäure; Ester der Carbaminsäure oder der durch Alkylgruppen mono- oder disubstituierten Carbaminsäure (Carbamate), z. B. die Mono- oder Di-ethylcarbaminsäureester oder die N-Mono- oder Dimethylcarbaminsäureester. Am meisten bevorzugt werden die Ester der niederen Alkansäuren und der durch niedere Alkoxygruppen substituierten Alkansäuren.

Pharmazeutisch geeignete Salze sind im allgemeinen Säureadditionsverbindungen, die vorzugsweise von therapeutisch geeigneten anorganischen oder organischen Säuren abgeleitet sind, z. B. von starken Mineralsäuren wie Halogenwasserstoffsäuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder von Schwefel-, Phosphor- oder Salpetersäure, von aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Malonsäure, Weinsäure, Glukonsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Brenztraubensäure, Phenyllessigsäure, Benzoesäure, 4-Aminobenzoesäure, Anthranilsäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salizylsäure, 4-Aminosalizylsäure, Pamoasäure, Nicotinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Hydroxyethansulfonsäure, Benzensulfonsäure, p-Toluensulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, Sulfanilsäure, Cyclohexylsulfaminsäure oder Ascorbinsäure.

Bei Verbindungen, die eine freie Carbonsäuregruppe aufweisen, können die pharmazeutisch geeigneten Salze auch von Basen abgeleitet werden, z. B. die Alkalimetallsalze wie die Natriumsalze oder Salze von pharmazeutisch geeigneten Aminen, z. B. von Tromethamin, hergestellt werden.

Die neuen, erfindungsgemäßen Verbindungen sind nach Untersuchungsmethoden in vitro und in vivo, die nach dem Stand der Technik bekannt sind, aktiv und zeigen so eine Wirksamkeit als Adenosinrezeptor-Agonisten in Säugetieren an.

Die erfindungsgemäßen Adenosinrezeptor-Agonisten sind für Säugetiere, einschließlich Menschen, geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Psychosen wie Schizophrenie, und von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere Bluthochdruck und Thrombosen. Die oben genannten Eigenschaften können bei der Untersuchung in vitro und in vivo gezeigt werden, wobei vorteilhafterweise Säugetiere als Versuchstiere verwendet werden, z. B. Ratten, Hunde, Affen, oder isolierte Organe, Gewebe oder davon hergestellte Präparationen. Diese Verbindungen können in

in vitro in Form von Lösungen, z. B. insbesondere wäßriger Lösungen, angewendet werden, und in vivo entweder enteral oder parenteral, vorteilhafterweise oral oder intravenös, z. B. in Gelatinekapseln, als Stärkesuspensionen oder in wäßrigen Lösungen. In vitro kann die Dosierung im Bereich der Konzentrationen von 10^{-5} molar bis 10^{-9} molar liegen. In vivo kann die Dosierung zwischen ungefähr 0,001 und 25 mg/kg/Tag liegen, vorzugsweise zwischen ungefähr 0,0025 und 10 mg/kg/Tag, in Abhängigkeit von der verwendeten Verbindung und der Art der Verabreichung.

Die Eigenschaften der Adenosin-2 (A-2)-Rezeptorbindung, die für die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als Adenosin-2-Rezeptor-Agonist bestimmend sind, werden in vitro dadurch bestimmt, daß ihre Fähigkeit zur Inhibierung der spezifischen Bindung von ^3H -5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin (^3H -NECA) bestimmt wird, wie es z. B. im wesentlichen von R. F. Bruns et al., in Mol. Pharmacol. 29, 331 (1986) beschrieben worden ist, wobei dieser Versuch in striatalen Membranpräparationen aus dem Corpus striatum männlicher Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt wird. Die Konzentration einer speziellen Verbindung, die notwendig ist, um die spezifische Bindung von 4 nM ^3H -NECA zu ersetzen, wird in Gegenwart von 50 nM Cyclopentyladenosin gemessen.

Die Eigenschaften der Adenosin-1 (A-1)-Rezeptorbindung, die für die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als Adenosin-1-Rezeptor-Agonist bestimmend sind, werden im wesentlichen nach R. F. Bruns et al., in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 5547 (1980) bestimmt, indem ihre Fähigkeit zur Inhibierung der spezifischen Bindung von ^3H -Cyclohexyladenosin (^3H -CHA) in Rattenhirnmembranpräparationen von männlichen Sprague-Dawley-Ratten bestimmt wird. Die Konzentration einer bestimmten Verbindung, die notwendig ist, um die spezifische Bindung von 1 nM ^3H -CHA zu ersetzen, wird bestimmt.

Die Selektivität für den Adenosin-2 (A-2)-Rezeptor kann dadurch abgesichert werden, daß die relative Wirksamkeit in den zwei Adenosin-Rezeptor-Tests verglichen wird.

Ein Meßwert für die Wirksamkeit als Adenosin-Rezeptor-Agonist in vivo kann in Form der Blutdruck senkenden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie in ihrer Wirksamkeit auf die Pulsfrequenz in Ratten mit normalem Blutdruck oder mit spontanem Bluthochdruck bei intravenöser oder oraler Verabreichung gemessen werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung in Ratten mit normalem Blutdruck kann auf die folgende Art und Weise bestimmt werden. Erwachsene, männliche Ratten mit einer Körpermasse von 300–400 g werden unter Verwendung von Inactin (100 mg/kg i. p.) betäubt. Eine Oberschenkelarterie und eine contralaterale Vene werden zum Zwecke der direkten Blutdruckmessung bzw. der Verabreichung der Medikamente i. v. mit Kanülen versehen. Vor der Untersuchung erhalten die Tiere eine Ruheperiode von 15 Minuten. Die Probe (1 ml/kg, i. v.) wird innerhalb von 30 Sekunden verabreicht, danach wird ebenfalls innerhalb von 30 Sekunden eine 0,3 ml Menge an physiologischer Kochsalzlösung gegeben. Veränderungen im diastolischen Blutdruck werden unter Verwendung eines Polygraphs von Beckmann aufgezeichnet, während die Pulsfrequenz als eine Ableitung des Blutdruckpulses aufgezeichnet wird. Die zu untersuchende Verbindung wird auf die gleiche Art und Weise wie die Blindprobe verabreicht und es wird eine Kurve der Dosisabhängigkeit erhalten. Es werden die prozentualen Veränderungen in der Pulsfrequenz und im Blutdruck aufgezeichnet.

Die Wirkung als blutdrucksenkendes Mittel in spontan hypertensiven Ratten wird bei oraler Verabreichung bestimmt.

Die antipsychotische Wirkung kann z. B. dadurch bestimmt werden, daß die einseitig ausgerichtete Vermeidung oder die Sidman-Vermeidung bei Ratten gemessen wird oder daß die antagonistische Wirkung des als Verhaltensstimulans wirkenden Apomorphins gemessen wird.

Die Wirkung als antithrombogenes Mittel kann dadurch gezeigt werden, daß die durch Kollagen induzierte Aggregation von Blutplättchen gemessen wird.

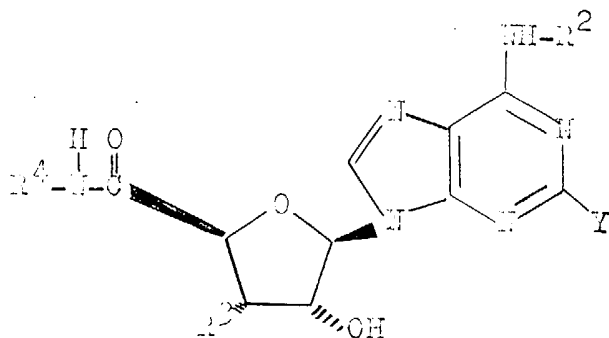
Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die selektiv als Adenosin-2-Rezeptor-Agonisten wirken, erniedrigen den Blutdruck wirksam, ohne dabei einen signifikanten Effekt auf die Pulsfrequenz zu haben.

Am selektivsten als Adenosin-2-Rezeptor-Agonist und damit bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (II) und (IIa), wie sie weiter oben definiert worden sind.

Beispielhafte, erfindungsgemäße Verbindungen weisen einen IC_{50} -Wert von ungefähr $2 \cdot 10^{-8}$ M im in-vitro-Adenosin-Rezeptor-Bindungs-Test auf und erniedrigen den Blutdruck bei einer Dosis von nur etwa 0,005 mg/kg i. v. bei Ratten mit normalem Blutdruck oder von ungefähr 3 mg/kg p. o. bei spontan hypertensiven Ratten. Diese Verbindungen sind ungefähr 100fach selektiver für den A-2 als für den A-1-Rezeptor in vitro.

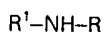
Die erfindungsgemäßen Verbindungen, d. h. die Verbindungen der Formel (I) und hierin genannte Derivate davon, können hergestellt werden durch die folgenden Verfahren

a) durch Kondensation einer Verbindung der Formel (III)



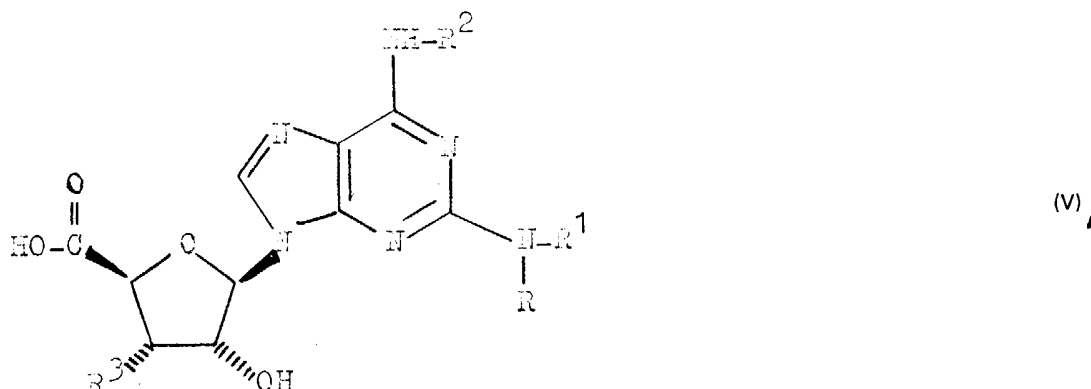
(III),

worin R^2 , R^3 und R^4 die Bedeutung aufweisen, wie sie oben definiert worden ist, und Y eine abspaltbare Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel (IV)



(IV),

worin R und R¹ die Bedeutung aufweisen, wie sie oben definiert worden ist, und, wenn notwendig, dabei irgendeine störende, reaktive Gruppe zeitweilig schützend, die im Ausgangsstoff anwesend sein können, und anschließend die Schutzgruppe entfernend, wodurch eine Verbindung der Formel (I) erhalten wird; oder durch Verfahren
b) wonach eine Verbindung der Formel (V)



worin R¹, R² und R³ die Bedeutung aufweisen, wie sie weiter oben definiert worden ist, oder ein reaktives, funktionelles Derivat davon, mit einem Amin der Formel (VI)



worin R⁴ die Bedeutung aufweist, wie sie weiter oben definiert worden ist, wobei, wenn es notwendig ist, gegebenenfalls störende reaktive Gruppe(n) in den Ausgangsstoffen zeitweilig geschützt werden und anschließend diese Schutzgruppen wieder abgespalten werden, wodurch eine Verbindung der Formel (I) erhalten wird, wobei in jedem dieser Verfahren, wenn es gewünscht wird, eine so hergestellte Verbindung der Formel (I) in eine andere erfindungsgemäße Verbindung umgewandelt werden kann und, wenn es gewünscht wird, eine so erhaltene freie Verbindung in ein Salz umgesetzt oder ein so hergestelltes Salz in eine freie Verbindung oder ein anderes Salz umgesetzt werden kann, und, wenn es notwendig ist, ein Gemisch von Isomeren oder Racematen, das so erhalten wurde, in die einzelnen Isomeren oder Racemate aufgespalten wird, und, wenn es notwendig ist, ein Racemat in die optischen Antipoden aufgespalten wird. Von diesen Verfahren wird das Verfahren a) bevorzugt. Eine abspaltbare Gruppe in den obigen Verfahren bezeichnet eine reaktive veresterte oder veretherte Hydroxylgruppe und stellt insbesondere ein Halogen dar, z. B. Chlor, Brom oder Iod, oder eine aliphatisch oder aromatisch substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methylsulfonyloxy- oder 4-Methylphenylsulfonyloxy-(Tosyloxy-)gruppe, oder eine aliphatisch substituierte Thiogruppe, z. B. eine niedere Alkylthiogruppe wie eine Methylthiogruppe.

In den hierin beschriebenen Verfahren bezeichnen reaktive, funktionelle Derivate von Carbonsäuren, z. B. Anhydride, insbesondere gemischte Anhydride, Säurehalogenide, Säureazide, niedere Alkylester und aktivierte Ester von ihnen. Gemischte Anhydride sind vorzugsweise solche von der Pivalinsäure oder ein niederer Alkyl-(Ethyl-, Isobutyl-)halbesther der Carbonsäure; Säurehalogenide sind z. B. die Chloride oder Bromide; aktivierte Ester sind z. B. die Succinimid-, Phthalimid- oder 4-Nitrophenylester; niedere Alkylester sind z. B. die Methyl- oder Ethylester.

In Ausgangsverbindungen und Zwischenstufen, die auf eine hierin beschriebene Art und Weise in erfindungsgemäße Verbindungen umgesetzt werden, werden anwesende funktionelle Gruppe wie Amin- oder Hydroxylgruppen gegebenenfalls mittels üblicher Schutzgruppen, die in der präparativen organischen Chemie bekannt sind, geschützt. Geschützte Amino- oder Hydroxylgruppen sind jene, die unter milden Bedingungen in freie Amino- oder Hydroxylgruppen umgesetzt werden können, ohne daß dabei das Molekülgerüst zerstört wird oder unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden.

Bekannte Schutzgruppen, die diese Bedingungen erfüllen, sowie ihre Einführung und Abspaltung werden z. B. von J. F. W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York 1973, oder in T. W. Green, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley, New York 1984, beschrieben.

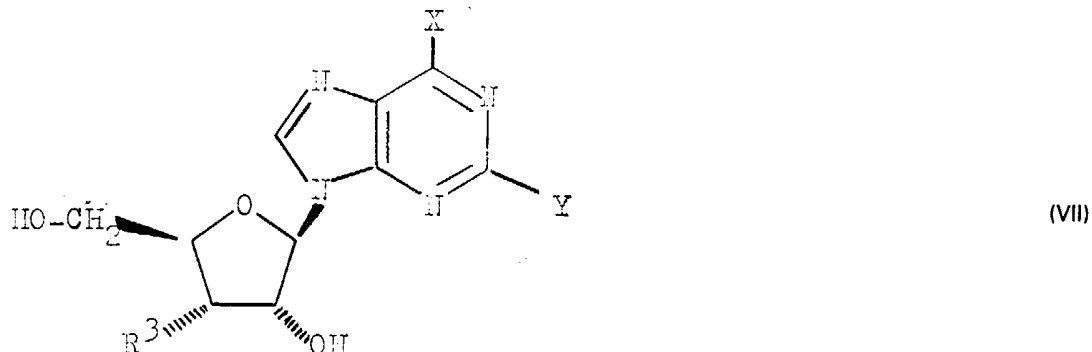
So kann z. B. eine Hydroxylgruppe in Form einer Estergruppe geschützt werden, z. B. als Acylderivat wie ein niederer Alkanoyl-, Benzoyl-, Benzyloxycarbonyl- oder niederer Alkoxycarbonyl-ester; oder eine solche Hydroxylgruppe kann in Form von Ethern geschützt werden, z. B. als niedere Alkyl-, 2-Tetrahydropyranyl-, Trityl- oder Benzylether.

Hydroxylgruppen an benachbarten Kohlenstoffatomen können auch z. B. in Form ihrer Ketale oder Acetale geschützt werden, wie als niedere Alkylidenderivate, z. B. als Isopropyliden-, Benzyliden- oder 5- oder 6gliedriges Cycloalkylidenderivat, z. B. als Cyclopentyliden- oder Cyclohexylidenderivat.

Bei den so erhaltenen geschützten Verbindungen der Formel (I) oder bei Zwischenstufen, in denen eine oder mehrere funktionelle Gruppen geschützt sind, können die geschützten funktionellen Gruppen, z. B. Hydroxylgruppen, auf an sich bekannte Art und Weise freigesetzt werden, z. B. nach dem Verfahren der Solvolyse, insbesondere der Hydrolyse mit einer Säure, oder durch Hydrierung.

Eine erfindungsgemäße Verbindung, die sowohl eine 2'- als auch eine 3'-Hydroxylgruppe aufweist, z. B. eine Verbindung der Formel (I) oder (Ia), in der R³ eine Hydroxylgruppe darstellt und worin beide benachbarten 2'- und 3'-Hydroxylgruppen geschützt sind in Form eines Ethers, Acetals oder Ketals, wie es oben beschrieben worden ist, z. B. als Isopropyliden-(Acetonid-)derivat, kann in eine Verbindung der Formel (I) oder (Ia), worin R³ Wasserstoff darstellt, umgesetzt werden, indem der 3'-Substituent durch Umsetzung mit einer starken Base, z. B. Natriumhydrid, in wasserfreiem Isopropanol (Natriumisopropoxid) eliminiert wird, wodurch zunächst eine Verbindung mit einer Doppelbindung zwischen den 3'- und 4'-Kohlenstoffatomen hergestellt wird, und diese Doppelbindung anschließend reduziert wird, z. B. durch katalytische Hydrierung.

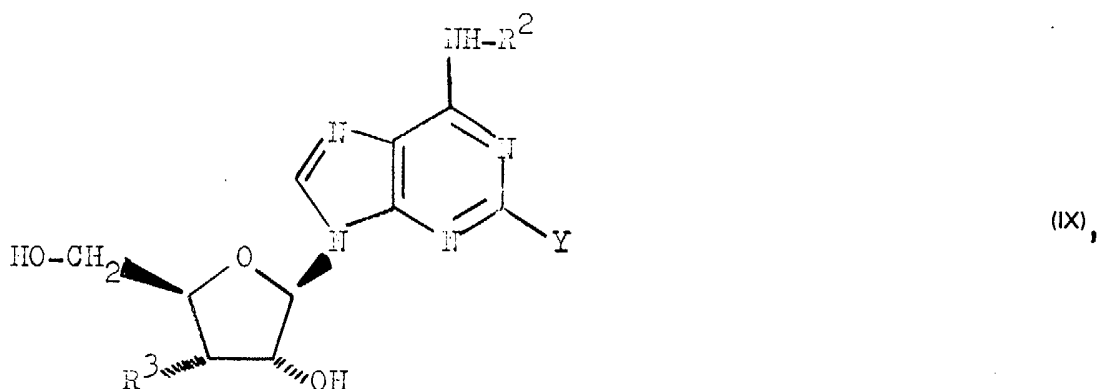
Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach dem Verfahren a), das den Austausch einer abspaltbaren Gruppe Y (z. B. Chlor) in einer Verbindung der Formel (III) oder einem geschützten Derivat davon durch ein Amin der Formel (IV) beinhaltet, wird vorzugsweise bei erhöhten Temperaturen durchgeführt, z. B. bei einer Temperatur im Bereich von 75 bis 150°C, wobei ein Überschuß an Amin verwendet wird, in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels, insbesondere eines polaren Lösungsmittels wie Dimethylformamid, oder unter erhöhtem Druck, oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat gearbeitet wird. Die Ausgangsstoffe der Formel (III) können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (VII)



oder eine Verbindung (VII) in teilweise geschützter Form, worin X und Y eine abspaltbare Gruppe bedeuten und R³ die Bedeutung aufweist, wie sie bereits definiert worden ist, mit einer Verbindung der Formel (VIII)



worin R² die Bedeutung wie oben aufweist, kondensiert wird und die primäre Alkoholgruppe in einer so hergestellten Verbindung der Formel (IX)



in der die sekundären Hydroxylgruppen in geschützter Form vorliegen und worin Y, R² und R³ die Bedeutung aufweisen, wie sie hierin bereits definiert worden ist, zu der entsprechenden Carbonsäure oxydiert wird und anschließend diese Carbonsäure zu einem entsprechenden Amid der Formel (III) umgesetzt wird. Die Zwischenstufen mit der Formel (VII) und geschützte Derivate davon, worin z. B. X und Y Halogen, insbesondere Chlor, bedeuten, sind bekannt oder können nach Methoden, die nach dem Stand der Technik bekannt sind und zu N-(β-D-Ribofuranosyl)-purinderivaten führen, hergestellt werden, wie es z. B. in Chem. Pharm. Bull. 23, 758 (1975) beschrieben ist.

Der Austausch der abspaltbaren Gruppe X in einer Verbindung der Formel (VII) durch ein Amin der Formel (VIII) wird im wesentlichen so durchgeführt, wie es weiter oben für das Verfahren a) beschrieben worden ist, wobei vorzugsweise ein molares Äquivalent Amin verwendet wird, um den Austausch der weniger reaktiven, abspaltbaren Gruppe Y so gering wie möglich zu halten.

Die Oxidation der so hergestellten 2-Halogen-adenosin-derivate, bei denen die sekundären Hydroxylgruppen in geschützter Form vorliegen, wird z. B. mittels Kaliumpermanganat durchgeführt, wie es im US-P 4.167.565 beschrieben ist.

Die so hergestellte Carbonsäure wird dann zuerst zu einem reaktiven Derivat davon umgesetzt, z. B. zu einem Säurechlorid, das dann mit einem Amin der Formel (VI) kondensiert wird, wobei Bedingungen angewendet werden, die nach dem Stand der Technik gut bekannt sind und z. B. in der US-PS 4.167.565 beschrieben worden sind.

Die Ausgangsstoffe der Formeln (IV), (VI) und (VIII) sind nach dem Stand der Technik entweder bekannt oder können nach Verfahren hergestellt werden, die nach dem Stand der Technik bekannt sind oder hierin beschrieben worden sind.

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach dem Verfahren b), das die Umsetzung einer Säure der Formel (V) zu einer Verbindung der Formel (I) einschließt, kann unter Verwendung der oben beschriebenen Darstellungsweise erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zwischenstufen, die zu ihnen führen, können in andere Verbindungen dieser Erfindung oder entsprechende Zwischenstufen umgesetzt werden, wobei Darstellungsmethoden angewendet werden, die nach dem Stand der Technik bekannt sind oder die hierin beschrieben worden sind.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (I), die freie Hydroxylgruppen enthalten, in davon abgeleitete Esterderivate kann durch Kondensation mit einer entsprechenden Carbonsäure, vorteilhafterweise als reaktives, funktionelles Derivat davon, nach Acylierungs- (Veresterungs-)Verfahren, die nach dem Stand der Technik gut bekannt sind, durchgeführt werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) in pharmazeutisch geeignete Ester, in denen die 2'-Hydroxylgruppe (und die 3'-Hydroxylgruppe, wenn sie vorhanden ist) verestert wird, kann durch Kondensation mit einer entsprechenden Carbonsäure oder einem reaktiven Derivat davon nach den im Stand der Technik bekannten Veresterungsverfahren, die sich auf die Nucleosid-Chemie beziehen, ausgeführt werden. So wird z. B. ein geeignetes Carbonsäureanhydrid wie Essigsäureanhydrid mit einer Verbindung der Formel (I) in Gegenwart einer geeigneten Base, z. B. von Pyridin, Triethylamin, 4-(Dimethylamino)pyridin, in einem inerten Lösungsmittel wie Acetonitril kondensiert.

Eine Verbindung der Formel (I), die eine primäre Aminogruppe aufweist (z. B. in der NRR^1 oder $\text{NHR}^2 = \text{NH}_2$ sind), kann in eine Verbindung der Formel (I), in der NRR^1 oder NHR^2 eine sekundäre Aminogruppe darstellt, z. B. worin R^1 oder R^2 z. B. eine Arylniedere Alkylgruppe darstellen, durch Umsetzung mit einem reaktiven Derivat eines Alkohols, der R^1 oder R^2 entspricht, z. B. mit einem Aryl-niederen Alkylhalogenid wie einem Arylniederen Alkyljodid, nach Verfahren, die nach dem Stand der Technik zur Alkylierung von Aminen bekannt sind, umgewandelt werden. Ebenso kann ein sekundäres Amin, in dem R Wasserstoff bedeutet, in ein tertiäres Amin, in dem R eine niedere Alkylgruppe bedeutet, umgesetzt werden.

Die oben beschriebenen Reaktionen werden nach Standardverfahren durchgeführt, in Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solchen, die gegenüber den Reaktionspartnern inert und Lösungsmittel für sie sind, von Katalysatoren, Kondensationsmitteln oder anderen Reagenzien und/oder Inertgasatmosphäre, bei niederen Temperaturen, Zimmertemperatur oder erhöhter Temperatur, vorzugsweise nahe dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels und bei atmosphärischem oder erhöhtem Druck.

Diese Erfindung schließt weiterhin alle Varianten der beschriebenen Verfahren ein, in denen ein Zwischenprodukt, das in einer beliebigen Stufe davon erhalten werden kann, als Ausgangsstoff verwendet wird und die noch durchzuführenden Stufen durchgeführt werden, oder in denen die Ausgangsstoffe unter den Reaktionsbedingungen hergestellt werden oder in denen die Reaktionskomponenten in Form ihrer Salze oder ihrer optisch reinen Antipoden verwendet werden. Wenn es immer gewünscht wird, werden die oben beschriebenen Verfahren durchgeführt, nachdem zuerst potentiell störende, reaktive funktionelle Gruppen auf geeignete Art und Weise geschützt werden, wie es hierin beschrieben worden ist. Vorteilhafterweise sollten jene Ausgangsstoffe in den Reaktionen verwendet werden, die zu jenen Verbindungen führen, die weiter oben als bevorzugt bezeichnet wurden.

Die Erfindung bezieht sich auch auf neue Ausgangsstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In Abhängigkeit von der Auswahl der Ausgangsstoffe und der Darstellungsmethoden können die neuen Verbindungen in Form von Isomeren, z. B. als Diastereoisomere, als optische Isomere (Antipoden), als Racemate oder als Gemische davon vorliegen. Im Falle Gemische von Diastereoisomeren der oben genannten Verbindungen oder Zwischenprodukte erhalten werden, können diese in die einzelnen racemischen oder optisch aktiven Isomeren durch Methoden, die nach dem Stand der Technik bekannt sind, aufgespalten werden, z. B. durch fraktionierte Destillation, Kristallisation oder durch Chromatographie.

Racemische Produkte der Formel (I) oder basische Zwischenprodukte können in die optischen Antipoden aufgelöst werden, z. B. durch Trennung der Salze der Diastereoisomeren davon, z. B. durch fraktionierte Kristallisation der d- oder l-Tartrate, Dibenzoyltartrate, Mandelsäuresalze oder Kampfersulfonate.

Vorteilhafterweise wird der aktivere der optischen Antipoden der erfindungsgemäßen Verbindungen isoliert.

Schließlich werden die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder in der freien Form oder als ein Salz davon erhalten. So kann z. B. jede hergestellte freie Base in eine entsprechende Säure-Additionsverbindung umgesetzt werden, wobei vorzugsweise eine pharmazeutisch geeignete Säure oder ein Anionenaustauschverfahren zum Einsatz kommt, oder ein hergestelltes Salz kann in die entsprechenden Basen umgesetzt werden, wobei z. B. eine stärkere Base, z. B. ein Metall- oder Ammoniumhydroxid, oder ein basisches Salz, z. B. ein Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, oder ein Kationenaustauschverfahren zur Anwendung kommt.

Diese oder andere Salze, z. B. die Pikrate, können auch zur Reinigung der hergestellten Basen verwendet werden; dabei werden die Basen zunächst in die Salze überführt. In Hinblick auf die enge Verwandtschaft zwischen den freien Verbindungen und den Verbindungen in Form ihrer Salze ist es beabsichtigt, wenn eine Verbindung in dieser Beschreibung genannt wird, daß auch ein entsprechendes Salz eingeschlossen ist, vorausgesetzt, daß dieses möglich ist oder unter den gegebenen Umständen geeignet ist. Die Verbindungen einschließlich ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate hergestellt werden oder andere Lösungsmittel, die zur Kristallisation verwendet wurden, enthalten.

Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, insbesondere von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine selektive Wirksamkeit als Adenosin-2-Rezeptor-Stimulans aufweisen, die zur Behandlung von z. B. psychotischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Bluthochdruck, Thrombosen und Arteriosklerose verwendet werden können.

Die erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzungen sind solche, die zur enteralen, z. B. oralen oder rektalen, transdermalen und parenteralen Verabreichung bei Säugetieren, einschließlich des Menschen, zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Stimulierung des Adenosin-2-Rezeptors reagieren, wie es oben beschrieben worden ist, z. B. von Bluthochdruck, geeignet sind und die durch eine als Adenosin-2-Rezeptor-Stimulans wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung allein oder zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch geeigneten Trägermitteln gekennzeichnet sind.

Die pharmakologisch aktiven Verbindungen entsprechend dieser Erfindung werden in die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine wirksame Menge davon enthalten, zusammen mit oder abgemischt mit Exzipienten oder Trägermitteln eingearbeitet, die entweder zur enteralen oder parenteralen Anwendung geeignet sind.

Bevorzugt werden Tabletten oder Gelatinekapseln, die den aktiven Bestandteil zusammen mit a) Verdünnungsmitteln, z. B. Laktose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Glycin; b) Gleitmitteln, z. B. Kieselgel, Talk, Stearinsäure, ihren Magnesium- oder Calciumsalzen und/oder Polyethylenglykol; bei Tabletten auch c) Bindemitteln, z. B.

Magnesiumaluminiumsilikat, Stärkepasta, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose, Natrium-carboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon; wenn es gewünscht wird d) Mahlhilfsmitteln, z. B. Stärken, Agar, Algininsäure oder ihrem Natriumsalz oder aufschäumende Gemische; und/oder e) Absorptionsmitteln, Farbstoffen, Aromastoffen oder Süßungsmitteln enthalten.

Injizierbare Zusammensetzungen sind vorzugsweise wäßrige, isotonische Lösungen oder Suspensionen, und Suppositorien werden vorteilhafterweise aus fetthaltigen Emulsionen oder Suspensionen hergestellt. Die Zusammensetzungen können

sterilisiert werden und/oder weitere Hilfsmittel enthalten, z. B. Mittel zur Konservierung, zur Stabilisierung, Netzmittel oder Emulgatoren, Lösungsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffersubstanzen. Zusätzlich dazu können diese Zusammensetzungen auch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten. Die genannten Zusammensetzungen werden nach bekannten Verfahren zur Mischung, Granulierung oder Beschichtung hergestellt und enthalten zwischen 0,1 und 75%, vorzugsweise zwischen 1 und 50%, des aktiven Bestandteils. Geeignete Rezepturen für die transdermale Anwendung enthalten eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung und ein Trägermittel. Vorteilhaft als Trägermittel sind u. a. pharmakologisch geeignete Lösungsmittel, um das Passieren durch die Haut des Probanden zu erleichtern. Typisch für transdermal anzuwendende Anordnungen sind die Formen einer Bandage, die aus einer Rückenschicht, einem Reservoir, das die Verbindung enthält, gegebenenfalls zusammen mit Trägermitteln, gegebenenfalls eine die Geschwindigkeit der Abgabe regulierende Vorrichtung, um die Verbindung mit einer vorgegebenen Geschwindigkeit über eine längere Zeitdauer der Haut des Probanden zur Verfügung zu stellen, und Mitteln zur Befestigung dieser Anordnung auf der Haut enthalten. Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit den Eigenschaften eines Adenosin-2-Receptor-Stimulans und pharmazeutischer Zusammensetzungen, die diese Verbindungen zur Behandlung von Säugetieren bei Krankheiten, die auf eine selektive Stimulierung des Adenosin-Rezeptors ansprechen, insbesondere psychotische Erkrankungen (z. B. Schizophrenie) und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. Bluthochdruck und Thrombosen), enthalten.

Eine Ausführungsform bezieht sich vorteilhafterweise auf ein Verfahren zur Behandlungen von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bei Säugetieren, z. B. solche, die auf eine Stimulierung des Adenosin-2-Rezeptors ansprechen, z. B. Bluthochdruck, wobei eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, vorzugsweise in der Form der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen, verwendet wird.

Die Menge an verabreichter, wirksamer Verbindung ist abhängig von der Art des warmblütigen Tieres (Säugetieres), dem Körpergewicht, dem Alter und der individuellen Konstitution und von der Form der Verabreichung.

Eine Einheitsdosierung für ein Säugetier von ungefähr 50 bis 70 kg Körpergewicht kann zwischen ungefähr 5 und 100 mg des aktiven Bestandteils enthalten.

Es ist beabsichtigt, mit den folgenden Beispielen die Erfindung zu erläutern, und sie sollen nicht dazu verwendet werden, als ob sie Begrenzungen der Erfindung darstellten. Die Temperaturen werden in Grad Celsius angegeben. Wenn es nicht anders dargestellt wird, werden alle Verdampfungen unter vermindertem Druck durchgeführt, vorzugsweise bei 2 bis 13 kPa. Die Struktur der Endprodukte, Zwischenprodukte und Ausgangsstoffe wird durch analytische Verfahren bestätigt, z. B. Elementar-Mikroanalyse und spektroskopische Methoden (z. B. MS, IR, NMR).

Die Zählung der Positionen im Adenin- oder Purin-Ringsystem ist die üblicherweise angewandte (z. B. Merck Index, 10. Auflage).

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Ein Gemisch aus 1,15 g 2-(2-Phenethylamino)-2',3'-O-isopropyliden-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid und 25 ml 1 N Salzsäure wird 1 Stunde auf 65°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird dann neutralisiert und das Produkt mittels Essigsäureethylester extrahiert. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet worden ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether aufgeschlämmt, wodurch 2-(2-Phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid, F = 115–118°C, erhalten wird.

Die Ausgangsverbindung wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch aus 1,04 g 2-Chlor-2',3'-O-isopropyliden-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid (US-PS 4.167.565) und 8 g 2-Phenethylamin wird 2 Stunden auf 130°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Überschuß an 2-Phenethylamin im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit 5% Methanol in Methylenchlorid als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch 2-(2-Phenethylamino)-2',3'-O-isopropyliden-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid erhalten wird.

Beispiel 2

Auf ähnliche Art und Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 2-(2-Phenethylamino)-adenosin-5'-(N-cyclopropyl)-carboxamid, F = 115–118°C;
- 2-(p-Methoxy-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid, F = 110–115°C;
- 2-(p-Chlor-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid, F = 110–115°C;
- 2-(2-Phenethylamino)-adenosin-5'-(N-methyl)-carboxamid, F = 188–190°C;
- 2-(2-Phenethylamino)-adenosin-5'-(N-2-hydroxyethyl)-carboxamid, F = 157–160°C;
- 2-(p-Fluor-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid, F = 108–112°C;
- 2-[p-(2-Carboxyethyl)-2-phenethylamino]-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid, F = 197–202°C; Hydrochlorid, F = 200–203°C; Tromethaminsalz, F = 100°C; Natriumsalz, F = 160–165°C.

Das als Ausgangsstoff verwendete Amin wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch aus 5 g p-Bromphenylacetonitril, 4,6 ml t-Butylacrylat, 57 mg Palladiumdiacetat, 310 mg Tri-o-tolyl-phosphin und 12 ml Triethylamin wird 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigsäureethylester verdünnt und anschließend mit 10%iger Salzsäure und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet worden ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und so t-Butyl-p-(cyanmethyl)-phenylacrylat erhalten.

Diese Verbindung wird in Ethanol gelöst und über 1,1 g Palladium-auf-Kohle-Katalysator (mit 10% Palladium) 3 Tage bei einem Druck von 300 kPa Wasserstoff hydriert. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Ether:Hexan 1:1 als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch p-(2-t-Butoxycarbonyl-ethyl)phenylacetonitril erhalten wird. 2,8 g dieser Verbindung werden in 90 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml Methanol hinzugegeben. Zu diesem Gemisch werden 6,2 g Kobaltchlorid in 90 ml Wasser und anschließend 2,1 g Natriumborhydrid in kleinen Anteilen gegeben. Nachdem filtriert worden ist und das Lösungsmittel abgezogen worden ist, wird der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan,

das 7,5% mit Ammoniak gesättigtem Methanol enthält, als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch p-(2-t-Butoxycarbonyl-ethyl)-2-phenethylamin als Öl erhalten wird.

h) 2-[p-(2-Carboxyethenyl)-2-phenethylamino]-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid Hydrochlorid, F = 178–181°C.

Die Ausgangsverbindung wird durch Reduktion von t-Butyl-p-(cyanmethyl)-phenylacrylat (erhalten wie in Beispiel 2) zu p-t-Butoxycarbonyl-ethenyl)-2-phenethylamin mit Natriumborhydrid und Kobaltchlorid erhalten, wie es oben unter g) beschrieben worden ist.

i) 2-[p-(Carboxymethoxy)-2-phenethylamino]-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid Hydrochlorid, F = 137–141°C.

Das als Amin verwendete Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch aus 3g p-Hydroxyphenylacetonitril, 3,6ml t-Butylbromacetat, 6,5g Kaliumcarbonat in 45ml Dimethylformamid wird 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird das Reaktionsprodukt mit Ether extrahiert. Die Etherschicht wird mit 1 N Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch p-(t-Butoxycarbonylmethoxy)-phenethylacetonitril erhalten wird, das mit Natriumborhydrid/Kobaltchlorid zu p-(t-Butoxycarbonylmethoxy)-2-phenethylamin reduziert wird, wie es für den Ausgangsstoff unter g) beschrieben worden ist.

j) 2-(S-2-phenylpropylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid, F = 117–121°C, hergestellt aus dem linksdrehenden (S)-2-Phenylpropylamin, J. Med. Chem. 17, 717 (1974).

k) 2-(N-Methyl-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid Hydrochlorid, F = 115–119°C, hergestellt aus N-Methylphenethylamin.

l) 2-(p-Carboxymethyl-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid Hydrochlorid, F = 140–145°C.

Das als Ausgangsverbindung für die Verbindung l) verwendete Amin wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch aus 20g p-Bromphenylessigsäure, 30ml Ether, 1 ml Schwefelsäure und 35ml Isobutylen wird in einer verschlossenen Flasche 24 Stunden geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ether verdünnt mit Natronlauge gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet worden ist, wird der Ether im Vakuum abdestilliert, wodurch der t-Butylester als Öl erhalten wird. Ein Gemisch aus 9,6g dieses Stoffes wird mit einem Gemisch aus 6,1 g N-Vinylphthalimid, 160mg Palladiumacetat, 800mg Tri-o-tolylphosphin, 100ml Acetonitril und 8ml Diisopropylethylamin 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, der dabei entstehende Niederschlag abfiltriert und aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert. Der so erhaltene Feststoff wird über 2g Palladium-auf-Kohle-Katalysator (10% Palladium) in 100ml Ethanol und 100ml Tetrahydrofuran 16 Stunden bei Zimmertemperatur bei einem Druck von 400kPa hydriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit 10ml Hydrazinhydrat und 20ml Ethanol 2 Stunden am Rückfluß erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ether verdünnt und mit 5%iger Kalilauge gewaschen. Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan, das 5% mit Ammoniak gesättigtem Methanol enthält, chromatographiert, wodurch p-(t-Butoxycarbonylmethyl)-2-phenethylamin als Öl erhalten wird.

m) 2-[p-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-2-phenethylamino]-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid.

Das als Ausgangsverbindung verwendete Amin wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch aus 6g p-Bromphenylessigsäure in 100ml Methylenchlorid und 5ml Oxalchlorid wird 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und mit einem Überschuß an Dimethylamin bei Zimmertemperatur versetzt; nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch p-Brom-N,N-dimethyl-phenylacetamid als Öl erhalten wird, das in p-(Dimethylaminocarbonyl)-methyl)-2-phenethylamin umgesetzt wird, wie es für die Ausgangsverbindung unter 1) beschrieben worden ist.

n) 2-(2-Cyclohexylethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid Hydrochlorid, F = 154–157°C

o) 2-(2-Cyclopentylethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid.

p) 2-(N-Methyl-2-cyclohexylethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid.

q) 2-(p-Carboxy-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid. Das als Ausgangsstoff verwendete Amin wird nach der unter 1) beschriebenen Methode aus p-Brombenzoesäure hergestellt.

Beispiel 3

Die folgenden Verbindungen der Formel (Ia), in denen R³ eine Hydroxylgruppe darstellt, können im wesentlichen nach den Methoden hergestellt werden, die hierin bereits beschrieben worden sind.

Verbindung	NRR'	R ⁴
a)	3,4-Dihydro-5-methoxy-2H-[1]-benzthiopyran-3-yl-amino	CH ₂ CH ₃
b)	2-indanylamino	CH ₂ CH ₃
c)	1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthylamino	CH ₂ CH ₃
d)	3,4-Dihydro-2H-[1]-benzopyran-3-ylamino	CH ₂ CH ₃
e)	NH-CH ₂ CH ₂ -p-C ₆ H ₄ -OCH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	CH ₂ CH ₃
f)	2,2-Diphenylethylamino	CH ₂ CH ₃
g)	2-(2-Pyridyl)-ethylamino	CH ₂ CH ₃
h)	2-(2-Thienyl)-ethylamino	CH ₂ CH ₃
i)	(9-9H-Fluorenyl)-methylamino	CH ₂ CH ₃
j)	N-Methyl-2-(2-pyridyl)-ethylamino	CH ₂ CH ₃
k)	N-Methyl-2-(2-thienyl)-ethylamino	CH ₂ CH ₃
l)	2-(2-Pyridyl)-propylamino	CH ₂ CH ₃

Die Ausgangsverbindung für die Verbindung a) wird wie folgt hergestellt: Zu einem abgekühlten Gemisch aus 30,6g m-Methoxybenzenthio, 54,4g 45%iger Kalilauge in 100ml Dimethylsulfoxid werden 36,0g alpha-(Brommethyl)acrylsäure in 25ml Dimethylsulfoxid mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches bei einer Temperatur von 50–55°C verbleibt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Ether gewaschen.

Nach dem Ansäuern wird das Produkt mit Ether extrahiert, die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch alpha-(3-Methoxybenzenthioethyl)acrylsäure erhalten wird. Diese Verbindung wird in 570 ml o-Dichlorbenzol und 7,2 g Triethylamin gelöst und 5 Stunden auf 200°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das so erhaltene Reaktionsprodukt mit Natriumbicarbonatlösung extrahiert, die wäßrige Schicht angesäuert und das Reaktionsgemisch mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch ein Gemisch aus 3,4-Dihydro-5-methoxy-2H-[1]-benzthiopyran-3-carbonsäure und 3,4-Dihydro-7-methoxy-2H-[1]-benzthiopyran-3-carbonsäure erhalten wird.

Dieses Gemisch von Säuren wird in 500 ml t-Butanol gelöst und mit 17 g Triethylamin und 36 ml Diphenylphosphorylazid versetzt. Nach 5 Stunden am Rückfluß wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ether gelöst; diese Lösung wird mit 1 N Natronlauge und 1 N Salzsäure gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet worden ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an 1 kg Kieselgel mit Ether:Hexan 1:4 als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch nacheinander N-t-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-5-methoxy-2H-[1]-benzthiopyran-3-amin und N-t-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-7-methoxy-2H-[1]-benzthiopyran-3-amin erhalten werden. Eine Lösung von 10 g N-t-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-5-methoxy-2H-[1]-benzthiopyran-3-amin in 30 ml Trifluoressigsäure wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 1 N Natronlauge versetzt und das Produkt mit Ether extrahiert. Nachdem die Etherlösung über Magnesiumsulfat getrocknet worden ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und ergibt 3,4-Dihydro-5-methoxy-2H-[1]-benzthiopyran-3-amin als Öl.

Beispiel 4

Ein Gemisch aus 2,70 g 2-[p-(2-t-Butoxycarbonylethyl)-2-phenethylamino]-2',3'-O-isopropyliden-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid und 45 ml 1 N Salzsäure wird 1 Stunde auf 65°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt, der so entstehende Niederschlag abfiltriert, zunächst mit Eiswasser und danach mit einem Gemisch aus Essigsäureethylester und Ether gewaschen, wodurch 2-[p-(2-Carboxyethyl)-2-phenethyl-amino]-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid-hydrochlorid, $F = 200-203^{\circ}\text{C}$ (von Beispiel 2 g) erhalten wird.

Die Ausgangsverbindung wird wie folgt hergestellt: Ein Gemisch aus 2,31 g p-(Cyanmethyl)-phenylacrylsäure-t-butylester (Beispiel 2 g), 6,28 g konzentrierter Ammoniaklösung und 0,46 g 5%igem Rhodium-auf-Kieselsäure-Katalysator in 50 ml absolutem Ethanol wird bei 300 kPa Druck bei Zimmertemperatur innerhalb von 22 Stunden hydriert. Dann wird ein zweiter Anteil von 0,46 g Rhodium-auf-Kieselsäure-Katalysator zugegeben und die Hydrierung weitere 6 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird danach filtriert, der Katalysator wird mit Ethanol gewaschen und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Essigsäureethylester gelöst, in diese Lösung 10 Minuten lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet und die Lösung zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird mit Ether aufgeschlämmt und abfiltriert, wodurch p-(2-t-Butoxycarbonylethyl)-2-phenethylaminhydrochlorid erhalten wird, das dann in die freie Base umgesetzt wird. Ein Gemisch aus 4,0 g 2-Chlor-2',3'-O-isopropyliden-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid und 14,0 g p-(2-t-Butoxycarbonylethyl)-2-phenethylamin wird 3 Stunden auf 130°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird in Methylenchlorid gelöst, diese Lösung wird mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert und ergibt 2-[p-(2-t-Butoxycarbonylethyl)-2-phenethylamino]-2',3'-O-isopropyliden-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid, $F = 180^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 5

Eine Lösung aus 12 mg 2-β-(2-[p-(2-t-Butoxycarbonylethyl)-2-phenethylamino]-9-adenyl)-3-alpha-hydroxy-2,3-dihydrofuran-5-N-ethylcarboxamid in 1,5 ml Ethanol, der 10 mg eines 5% Rhodium-auf-Kohle-Katalysator zugesetzt werden, wird bei 300 kPa Druck bei Zimmertemperatur 30 Stunden hydriert. Der Katalysator wird danach abfiltriert und die Lösung zur Trockne eingedampft, wodurch ein Isomergemisch von 2-[p-(2-Carboxyethyl)-2-phenethylamino]-3'-deoxyadenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid erhalten wird; NMR (CD_3OD): 8.0 (s, 1H), 5.93 (d, 1H).

Die Ausgangsverbindung wird wie folgt hergestellt: 6 mg einer 60%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl werden zu einer Lösung von 20 mg 2-[p-(2-t-Butoxycarbonylethyl)-2-phenethylamino]-2',3'-O-isopropyliden-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid in 25 ml wasserfreiem Isopropanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden auf 70°C erwärmt. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und die Umsetzung durch Zugabe von 0,5 ml Phosphatpuffer vom pH-Wert 6 gestoppt, wonach das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft wird. Das so erhaltene Produkt wird an Kieselgel mit 10% Methanol in Methylenchlorid als Elutionsmittel chromatographiert und ergibt 2-(2β-[p-(2-t-Butoxycarbonylethyl)-2-phenethylamino]-9-adenyl)-3-alpha-hydroxy-2,3-dihydrofuran-5-N-ethylcarboxamid als Öl; NMR (CD_3OD): 7.82 (s, 1H); 6.36 (d, 1H); 6.1 (d, 1H); 5.52 (t, 1H).

Beispiel 6

2-(p-(2-Carboxyethyl)-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid wird unter Rückfluß mit absolutem Ethanol in Gegenwart einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure umgesetzt, wodurch 2-(p-(2-Ethoxycarbonylethyl)-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid hergestellt wird.

Beispiel 7

a) Herstellung von 10 000 Tabletten, die jeweils 10 mg des aktiven Bestandteils enthalten, nach der folgenden Rezeptur:

2-(2-Phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid	100,00 g
Lactose	2 400,00 g
Maisstärke	125,00 g
Polyethylenglykol 6000	150,00 g
Magnesiumstearat	40,00 g
Gereinigtes Wasser	q.s.

Herstellung: Alle Pulver werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm gegeben. Danach werden die aktive Verbindung, Lactose, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke in einem geeigneten Mischer miteinander vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu der siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 260 ml Wasser zugegeben. Die dabei erzeugte Paste wird zu den Pulvern zugegeben, die dann granuliert werden, wenn es sich als notwendig erweist, mit einer zusätzlichen Menge an Wasser. Das Granulat wird über Nacht bei 35°C getrocknet, auf einem Sieb mit einer Maschenweite von 1,2 mm gebrochen und in Tabletten verpreßt, wobei konkave Stempel verwendet werden, von denen der obere in zwei Hälften unterteilt ist.

b) Herstellung von 1000 Kapseln, die jeweils 10 mg der aktiven Verbindung enthalten, wobei die folgende Rezeptur angewendet wird:

2-(p-(2-Carboxyethyl)-2-phenethylamino)-adenosin-5'-(N-ethyl)-carboxamid-hydrochlorid	10,0 g
Lactose	207,0 g
Modifizierte Stärke	80,0 g
Magnesiumstearat	3,0 g

Herstellung: Alle Pulver werden durch ein Sieb mit der Maschenweite 0,6 mm gegeben. Danach wird die aktive Verbindung in eine Mischvorrichtung gegeben und zunächst mit dem Magnesiumstearat vermischt, anschließend mit der Lactose und der Stärke, bis das Gemisch homogen ist. Hartgelatine-Kapseln Nr. 2 werden mit je 300 mg dieses Gemisches gefüllt, wobei eine Kapselfüllmaschine verwendet wird.