



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 15 378 T2 2004.04.29**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 027 363 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07H 19/00**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 15 378.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/07022**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 955 538.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/024450**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.11.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.05.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.08.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.06.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.04.2004**

(30) Unionspriorität:

9723566 08.11.1997 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(72) Erfinder:

**BOX, Charles,, Philip, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY, GB; JUDKINS, David,, Brian, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; PENNELL, Michael,
Andrew, Kent, GB**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: **ADENOSIN A1-REZEPTOR AGONISTEN**

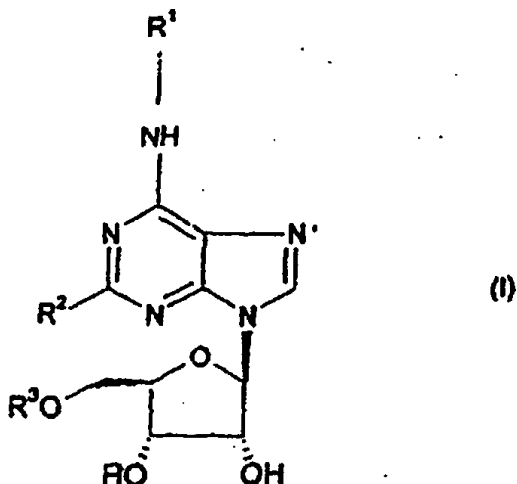
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Adenosinderivate, Verfahren für ihre Herstellung, Arzneimittel, die sie enthalten und ihre Verwendung in der Medizin. Adenosinagonistenaktivität besitzende Adenosinderivate und Analoga, die als Hochdruck senkende Mittel, Herzschutzmittel, anti-ischaemische und anti-lipolytische Mittel nützlich sind, sind in der veröffentlichten internationalen Anmeldung WO 95/28160 beschrieben worden.

[0002] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) bereit, die Agonisten am Adenosin A1-Rezeptor sind



wobei R² einen C₁₋₃-Alkylrest, ein Halogen- oder Wasserstoffatom bedeutet;

R³ einen fluorierten, linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

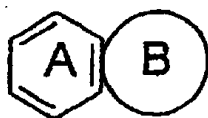
R¹ einen Rest bedeutet, ausgewählt aus:

(1) einem -(Alk)_n(C₃₋₇)-Cycloalkylrest, einschließlich überbrückten Cycloalkylresten, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus einer OH-Gruppe, einem Halogenatom und einem -(C₁₋₃)-Alkoxyrest, substituiert ist, wobei (Alk) einen C₁₋₃-Alkylrest bedeutet, und n 0 oder 1 bedeutet;

(2) einem aliphatischen, heterocyclischen Rest 4- bis 6-gliedriger Ringe, welche mindestens ein aus O, N und S ausgewähltes Heteroatom enthalten, und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus einem -(C₁₋₃)-Alkyl-, -CO₂-(C₁₋₄)-Alkyl-, -CO(C₁₋₃-Alkyl)-, -S(=O)_n-(C₁₋₃-Alkyl)rest, einem Rest -CONR^aR^b (wobei R^a und R^b unabhängig H oder einen C₁₋₃-Alkylrest bedeuten) und =O substituiert sind, wobei, sofern ein Schwefelatom in dem heterocyclischen Ring vorliegt, der Schwefel gegebenenfalls mit (=O)_n substituiert ist, wobei n 1 oder 2 ist;

(3) einem linearen oder verzweigten C₁₋₁₂-Alkylrest, welcher gegebenenfalls einen oder mehrere Reste O, S(=O)_n (wobei n 0, 1 oder 2 ist) oder N einschließt, welche innerhalb der Alkylkette substituiert sind, wobei die Alkylkette gegebenenfalls mit einem oder mehreren der nachstehenden Reste substituiert ist: einer Phenylgruppe, einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe oder einem Rest NR^aR^b, wobei R^a und R^b beide einen C₁₋₃-Alkylrest oder ein Wasserstoffatom bedeuten;

(4) einem kondensierten, bicyclischen, aromatischen Ring



wobei B einen 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest bedeutet, welcher eines oder mehrere Atome O, N oder S enthält, wobei der bicyclische Ring an das Stickstoffatom der Formel (I) über ein Ringatom des Rings A gebunden ist, und Ring B gegebenenfalls mit -CO₂-(C₁₋₃-Alkyl) substituiert ist;

(5) einem Phenylrest, welcher gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus:

-Halogen, -SO₃H, -(Alk)_nOH, -(Alk)_n-cyano, -(O)_n-(C₁₋₆)-Alkyl (gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert), -(Alk)_n-nitro, -(O)m-(Alk)_n-CO₂R^c, -(Alk)_n-CONR^cR^d, -(Alk)_n-COR^c, -(Alk)_n-SOR^e, -(Alk)_n-SO₂R^e, -(Alk)_n-SO₂NR^cR^d, -(Alk)_nOR^c, -(Alk)_n-(CO)_m-NHSO₂R^e, -(Alk)_n-NHCOR^c und -(Alk)_n-NR^cR^d, wobei m und n 0 oder 1 sind, und Alk einen C₁₋₆-Alkylrest oder C₂₋₆-Alkenylrest bedeutet; und

(6) einem mit einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest substituierten Phenylrest, wobei der heterocyclische, aromatische Rest gegebenenfalls mit C₁₋₃-Alkyl oder NR^cR^d substituiert ist; R^c und R^d jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder einen C₁₋₃-Alkylrest bedeuten, oder, als Teil eines Res-

tes NR^cR^d , R^c und R^d zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls andere Heteroatome enthält, wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls weiterhin mit einem oder mehreren C_{1-3} -Alkylresten substituiert sein kann;
 R^e einen C_{1-3} -Alkylrest bedeutet;
 und Salze und Solvate davon, insbesondere physiologisch verträgliche Solvate und Salze davon.

[0003] Zweckmäßigerweise weisen die Adenosin A1-Agonisten der allgemeinen vorstehenden Formel (I) größere Wirksamkeit am Adenosin A1-Rezeptor auf als bei den anderen Adenosinrezeptoruntertypen, insbesondere A3.

[0004] Insbesondere weisen die Verbindungen wenig oder keine Wirksamkeit beim A3 Rezeptor auf.

[0005] Es ist ersichtlich, dass, falls R^1 und/oder R^2 in Verbindungen der Formel (I) ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, die Erfindung alle Diastereomere der Verbindungen der Formel (I) und Gemischen davon einschließt. Andererseits ist die stereochemische Konfiguration von Verbindungen der Erfindung wie in vorstehender Formel (I) anschaulich dargestellt.

[0006] Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck „Alkylrest“ einen linearen oder verzweigten Alkylrest. Beispiele geeigneter Alkylreste im Rahmen von R^1 und R^2 schließen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, s-Butyl-, t-Butyl-, und 2,2-Dimethylpropylgruppen ein.

[0007] Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck „Alkylenrest“ eine lineare oder verzweigte Kette eines Alkylenrests, welcher 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, z. B. eine Methylengruppe.

[0008] Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck „ C_{2-6} -Alkenylrest“ eine lineare oder verzweigte Kette eines Alkenylrests, der 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält. Allyl bedeutet ein Beispiel eines geeigneten C_{2-6} -Alkenylrests.

[0009] Der Ausdruck „Halogenatom“ bedeutet die Atome Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0010] Mit aliphatischem heterocyclischem Rest ist ein cyclischer Rest von 4 bis 6 Kohlenstoffatomen gemeint, wobei ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ersetzt ist/sind. Dieser Rest kann gegebenenfalls wie hier vorstehend definiert substituiert sein.

[0011] Der Ausdruck heterocyclischer aromatischer Rest bezeichnet ein aromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem, umfassend von 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ersetzt ist/sind, wobei das Ringsystem gegebenenfalls wie hier vorstehend definiert substituiert sein kann.

[0012] Pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen jene ein, die von pharmazeutisch verträglichen anorganischen und organischen Säuren abgeleitet sind. Beispiele für geeignete Säuren schließen Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Perchlor-, Fumar-, Malein-, Phosphor- Glycol-, Milch-, Salicyl-, Bernstein-, Toluol-p-sulfon-, Wein-, Essig-, Citronen-, Methansulfon-, Ameisen-, Benzoe-, Malon-, Naphthalin-2-sulfon- und Benzolsulfonsäuren ein. Ein besonders geeignetes pharmazeutisch verträgliches Salz der Verbindungen der Formel (I) ist das , Hydrochloridsalz. Während andere Säuren, wie zum Beispiel Oxalsäure, selbst nicht pharmazeutisch verträglich sind, können sie als Zwischenprodukte bei der Erhaltung von erfindungsgemäßen Verbindungen und ihren pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen nützlich sein. Die Solvate können zum Beispiel Hydrate sein.

[0013] R^3 bedeutet vorzugsweise einen C_{1-3} -Fluoralkylrest, im Speziellen eine Fluormethylgruppe. Stärker bevorzugt bedeutet R^3 eine Trifluormethylgruppe.

[0014] R^2 bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Halogenatom, stärker bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Chloratom.

[0015] Zweckmäßigerweise kann R^1 einen Rest $(\text{Alk})_n\text{-C}_{3-6}\text{-cycloalkyl}$ bedeuten, wobei n 0 oder 1 ist, und der Cycloalkylrest entweder mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus einem Halogenatom, insbesondere Fluor, und einer OH-Gruppe, oder unsubstituiert ist. Vorzugsweise bedeutet n gleich Null. Stärker bevorzugt ist der Cycloalkylrest durch eine OH-Gruppe oder ein Fluoratom monosubstituiert. Stärker bevorzugt weist der Cycloalkylring 5 Kohlenstoffglieder auf.

[0016] In einer anderen Ausführungsform kann R^1 einen substituierten oder unsubstituierten aliphatischen heterocyclischen Rest bedeuten, wobei der Substituent ausgewählt ist aus den Resten $-(\text{CO}_2)\text{-(C}_{1-4}\text{)-Alkyl}$, $-\text{CO-(C}_{1-3}\text{)-Alkyl}$, $-\text{S(=O)}_n\text{-(C}_{1-3}\text{)-Alkyl}$ und CONR^aR^b , wobei R^a und R^b wie vorstehend definiert sind, und, falls es ein Heteroatom S in dem Ring gibt, das Heteroatom gegebenenfalls durch $(=\text{O})_n$ substituiert sein kann, wobei n 0, 1 oder 2 ist. Stärker bevorzugt ist der heterocyclische Ring unsubstituiert oder weist die Substituenten $-(\text{CO}_2)\text{-(C}_{1-4}\text{)-Alkyl}$ auf, oder, falls das Heteroatom S ist, ist der Substituent $(=\text{O})_n$ an das heterocyclische S-Atom gebunden. Stärker bevorzugt, falls ein Schwefelheteroatom im Ring ist, ist dieses Schwefelatom unsubstituiert.

[0017] Zweckmäßigerweise ist der aliphatische, heterocyclische Rest unsubstituiert, oder, falls der Substituent $-(\text{CO}_2)\text{-(C}_{1-4}\text{)-Alkyl}$ ist, ist das Heteroatom Stickstoff und der Substituent direkt an das Ringstickstoffatom gebunden.

[0018] Vorzugsweise ist der heterocyclische Ring 5- oder 6-gliedrig, und stärker bevorzugt enthält er nur ein

Heteroatom O, N oder S.

[0019] In einer anderen Ausführungsform kann R¹ einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, welcher gegebenenfalls mit mindestens einem Rest S(=O)_n, wobei n 0, 1 ist, und/oder N in der Kette substituiert ist. Falls ein Rest S(=O)_n in der Kette vorliegt, ist n vorzugsweise 1 oder 2. Der Alkylrest kann zweckmäßigerweise unsubstituiert oder durch mindestens eine OH-Gruppe substituiert sein.

[0020] In einer anderen Ausführungsform kann R¹ einen mit einem oder mehreren aus einer OH-Gruppe und einem Halogenatom ausgewählten Substituenten substituierten Phenylrest bedeuten. Vorzugsweise ist der Phenylrest in den 2,4-Positionen disubstituiert. Vorzugsweise sind beide Substituenten Halogenatome, spezieller ein Fluor- und Chloratom. Zum Beispiel ist eine besonders bevorzugte Kombination eine 2-Fluor- und 4-Chloreinheit.

[0021] Es ist selbstverständlich, dass die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von speziellen und bevorzugten vorstehend erwähnten Resten abdeckt.

[0022] Spezielle erfindungsgemäße Verbindungen schließen ein:

N-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(2S-Fluor-cyclopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(Tetrahydro-thiopyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(3,4-Difluor-phenyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(3-Fluor-phenyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(exo-Bicyclo[2,2,1]hept-2-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(1,1-Dioxo-hexahydro-1,δ.6-thiopyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-tert-Butyl-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 4-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester,
 N-(2S-Hydroxy-cyclopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(rel-2,3-Dihydroxy-propyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(Tetrahydro-furan-3R-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(Tetrahydro-furan-3S-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-{2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethyl}-acetamid,
 5'-O-Trifluormethyl-adenosin,
 2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethansulfonsäuremethylester,
 4-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-2-methyl-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester,
 2-Methyl-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 5'-O-(3-Fluor-propyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-adenosin,
 2-Chlor-5'-O-(3-fluor-propyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-adenosin,
 N-Cyclopentyl-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin,
 N-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin,
 N-(2R-Hydroxy-cyclopent-(R)-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin und
 N-(4-Fluor-phenyl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin

Erfindungsgemäße Verbindungen finden eine Anwendbarkeit als Inhibitoren der Lipolyse, d. h. sie verringern die Konzentrationen freier Fettsäuren im Plasma. Die Verbindungen können daher bei der Behandlung von Hyperlipidämien verwendet werden. Überdies haben die Verbindungen, als eine Folge ihrer anti-lipolytischen Wirksamkeit, die Fähigkeit, erhöhte Blutglucose-, Insulin- und Ketonkörperspiegel zu senken und können daher bei der Therapie von Diabetes wertvoll sein. Da anti-lipolytische Mittel eine hypolipidämische und hypofibrinogenämische Wirksamkeit aufweisen, können die Verbindungen auch anti-arteriosklerotische Wirksamkeit aufweisen. Die anti-lipolytische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen ist durch ihre Fähigkeit, die Konzentration nicht veresterter Fettsäuren (NEFA) in hungrigen Ratten, die gemäß dem Verfahren, das in P. Strong et. al., in Clinical Science (1993), 84, 663–669 beschrieben wurde, oral dosiert wurden, zu senken, gezeigt worden.

[0023] Neben ihrer anti-lipolytischen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen unabhängig die Herzfunktion durch Verringerung der Herzfrequenz und der Herzerregung beeinflussen. Die Verbindungen können daher für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Anzahl von Herzgefäßerkrankungen, zum Beispiel Herzrhythmusstörungen, insbesondere nach einem Myokardinfarkt und Angina, verwendet werden.

[0024] Überdies sind die erfindungsgemäßen Verbindungen als Herzschutzmittel mit einer Anwendbarkeit bei der Behandlung von ischaemischen Herzerkrankung nützlich. Wie hier verwendet, schließt der Ausdruck „ischaemische Herzerkrankung“ eine Schädigung, in Zusammenhang sowohl mit myokardialer Ischämie als auch

Reperfusion ein, zum Beispiel in Zusammenhang mit aorto-koronarer Bypassimplantation (CABG), perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA), Herzstillstand, akutem Myokardinfarkt, Thrombolyse, stabiler und instabiler Angina und Herzchirurgie, insbesondere einschließlich Herztransplantation. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zusätzlich beim Behandeln von ischaemischer Schädigung an anderen Organen nützlich. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung von anderen Erkrankungen, die sich als ein Ergebnis von weitverbreiteter atheromatöser Erkrankung, zum Beispiel peripherer Gefäßerkrankung (PVD) und Schlaganfall ergeben, wertvoll sein.

[0025] Die Verbindungen können auch die Reninfreisetzung inhibieren und daher für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hochdruck und Herzversagen von Nutzen sein. Die Verbindungen können auch als Mittel für das ZNS nützlich sein (z. B. als Schlafmittel, Beruhigungsmittel, Schmerzmittel und/oder Antikonvulsiva, wobei sie insbesondere bei der Behandlung von Epilepsie Verwendung finden).

[0026] Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atemstillstand im Schlaf Verwendung finden.

[0027] Die Verbindung der Formel (I) und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze davon sind als Schmerzmittel nützlich. Sie sind daher beim Behandeln oder Vermeiden von Schmerz nützlich. Sie können verwendet werden, um den Zustand eines Patienten, üblicherweise eines Menschen, der an Schmerzen leidet, zu verbessern. Sie können angewendet werden, um Schmerzen bei einem Patienten zu lindern. Daher können die Verbindung der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze als ein präventives Schmerzmittel verwendet werden, um akute Schmerzen, wie zum Beispiel Muskel-Knochen-Schmerz, Postoperationschmerz und Operationsschmerz, chronischen Schmerz, wie zum Beispiel chronischen Entzündungsschmerz (z. B. rheumatoide Arthritis und Gelenksarthrose) neuropathischen Schmerz (z. B. Neuralgien nach Herpes, diabetische Neuropathien in Zusammenhang mit Diabetes, Trigeminusneuralgie, Schmerz, der mit funktionellen Darmerkrankungen in Zusammenhang steht, z. B. Reizcolon, Brustschmerzen, die nicht vom Herzen kommen und sympathisch aufrechterhaltener Schmerz) und Schmerzen, die mit Krebs und Fibro-Myalgie in Zusammenhang stehen, zu behandeln. Die Verbindung der Formel (I) kann auch bei der Behandlung oder Vermeidung von Schmerzen, die mit Migräne, Spannungskopfschmerzen und Bing-Horton-Syndrom in Zusammenhang stehen, Schmerzen, die mit funktionellen Darmerkrankungen (z. B. IBS), Brustschmerzen, die nicht vom Herzen kommen und nicht eitriger Dyspepsie assoziiert sind, verwendet werden.

[0028] Folglich stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz oder Solvat davon zur Verwendung bei der Therapie bereit, und insbesondere bei der Behandlung von menschlichen und tierischen Patienten, die an einem Zustand leiden, bei dem die Verringerung der Konzentration freier Fettsäuren im Plasma oder eine Reduzierung der Herzfrequenz und der Herzerregung vorteilhaft ist, oder wobei die Therapie die, Behandlung von ischaemischer Herzerkrankung, peripherer Gefäßerkrankung oder Schlaganfall einschließt, oder wobei der Patient an einer ZNS-Störung oder Atemstillstand im Schlaf oder Schmerz leidet.

[0029] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines menschlichen und tierischen Patienten bereit, der an einem Zustand leidet, bei dem die Verringerung der Konzentration freier Fettsäuren im Plasma oder eine Reduzierung der Herzfrequenz und der Herzerregung vorteilhaft ist, oder wobei der Patient an ischaemischer Herzerkrankung, peripherer Gefäßerkrankung oder Schlaganfall leidet oder dafür anfällig ist, oder wobei der Patient an einer ZNS-Störung leidet, oder an Atemstillstand im Schlaf leidet oder an Schmerz leidet.

[0030] In Bezug auf die vorstehend erwähnte ischaemische Behandlung ist gefunden worden, dass gemäß einer besonders unerwarteten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung nicht nur die Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) vor der Ischaemie einen Schutz gegen einen Myokardinfarkt bereitstellt, sondern Schutz wird auch gewährt, wenn die Verbindung der Formel (I) nach dem ischaemischen Ereignis und vor der Reperfusion verabreicht wird. Das bedeutet, dass die Verfahren der vorliegenden Erfindung nicht nur dort anwendbar sind, wo Ischaemie geplant oder erwartet wird, zum Beispiel in der Herzchirurgie, sondern auch in Fällen von plötzlicher oder unerwarteter Ischaemie, zum Beispiel bei einem Herzanfall und instabiler Angina.

[0031] Es ist ersichtlich, dass eine Bezugnahme auf eine Behandlung eine akute Behandlung oder Prophylaxe, ebenso wie die Linderung von etablierten Symptomen einschließt.

[0032] In einer noch weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, umfassend mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon, in Zusammenhang mit einem pharmazeutischen Träger und/oder Exzipienten.

[0033] In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel bereit, als Wirkstoff umfassend mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon, in Zusammenhang mit einem pharmazeutischen Träger und/oder Exzipienten zur Verwendung bei der Therapie bereit, und insbesondere bei der Behandlung von menschlichen und tierischen Patienten, die an einem Zustand leiden, bei dem die Verringerung der Konzentration freier Fettsäuren im Plasma oder eine Reduzierung der Herzfrequenz und der Herzerregung vorteilhaft ist, oder wobei der Patient an ischaemischer Herzerkrankung

kung, peripherer Gefäßerkrankung oder Schlaganfall leidet oder dafür anfällig ist, oder wobei der Patient an einer ZNS-Störung oder an Atemstillstand im Schlaf oder an Schmerz leidet.

[0034] Es wird überdies durch die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Präparation eines Arzneimittels bereitgestellt, wobei das Verfahren das Zusammenmischen von mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Exzipienten umfasst.

[0035] Erfindungsgemäße Zusammensetzungen können zur topischen, oralen, buccalen, parenteralen oder rektalen Verabreichung oder in einer Form, die zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation geeignet ist, formuliert werden. Eine orale Verabreichung ist bevorzugt. Die Zusammensetzungen können für eine verzögerte Freisetzung angepasst werden.

[0036] Zur topischen Verabreichung kann das Arzneimittel in Form eines perkutanen Pflasters gegeben werden.

[0037] Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können übliche Exzipienten, wie zum Beispiel Bindemittel, zum Beispiel Mucilago von Stärke oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, zum Beispiel Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Maisstärke; Gleitmittel, zum Beispiel Magnesiumstearat oder Stearinsäure; Sprengmittel, zum Beispiel Kartoffelstärke, Croscarmellose-Natrium oder Natriumstärkeglycolat; oder Netzmittel, wie zum Beispiel Natriumlaurylsulfat enthalten. Die Tabletten können gemäß den im Fachgebiet gut bekannten Verfahren überzogen werden. Orale flüssige Präparationen können zum Beispiel in Form von wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder können als ein Trockenprodukt zur Konstitution mit Wasser oder mit einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung dargeboten werden. Derartige flüssige Präparationen können übliche Zusatzstoffe, wie zum Beispiel Suspensionsmittel, zum Beispiel, Sorbitolsirup, Methylcellulose oder Carboxymethylcellulose; Emulgatoren, zum Beispiel Sorbitanmonooleat; nichtwässrige Vehikel (die Speiseöle einschließen können), zum Beispiel Propylenglycol oder Ethylalkohol; und Konservierungsmittel, zum Beispiel Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure enthalten. Die Präparationen können, wenn geeignet, auch Puffersalze, Aromastoffe, Farb- oder Süßungsmittel (z. B. Mannitol) enthalten.

[0038] Zur buccalen Verabreichung können die Zusammensetzungen die Form von Tabletten oder Lutschtabletten, die auf übliche Weise formuliert sind, annehmen.

[0039] Die Verbindungen der Formel (I) können zur parenteralen Verabreichung durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion formuliert werden und können als Einheitsdosisform in Ampullen oder in Mehrfachdosenbehältern mit einem zugegebenen Konservierungsmittel dargeboten werden. Die Zusammensetzungen können derartige Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Vehikeln annehmen und können Formulationsmittel, wie zum Beispiel Suspensions-, Stabilisations- und/oder Dispergiermittel enthalten. In einer anderen Ausführungsform kann der Wirkstoff in Form eines Pulvers zur Konstitutionierung mit einem geeigneten Vehikel, z. B. sterilem pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

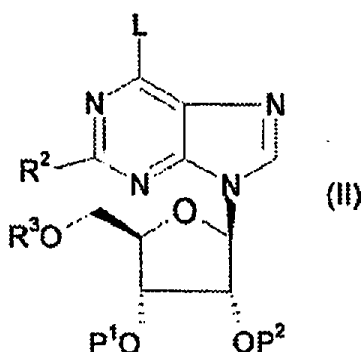
[0040] Die Verbindungen der Formel (I) können auch als Zäpfchen formuliert sein, z. B. eine übliche Basis für Zäpfchen enthaltend, wie zum Beispiel Kakaobutter oder andere Glyceride.

[0041] Eine vorgeschlagene Dosis zur Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen an einen Menschen (von ca. 70 kg Körpergewicht) ist 1 mg bis 2 g, vorzugsweise 1 mg bis 100 mg des Wirkstoffes pro Einheitsdosis, die zum Beispiel 1 bis 4 Mal pro Tag verabreicht werden könnte. Es ist ersichtlich, dass es nötig sein kann, Routineabweichungen der Dosierung zu machen, in Abhängigkeit von Alter und Zustand des Patienten. Die Dosierung wird auch vom Weg der Verabreichung abhängen.

[0042] In einer noch weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von menschlichen und tierischen Patienten bereit, die an einem Zustand leiden, bei dem die Verringerung der Konzentration freier Fettsäuren im Plasma oder eine Reduzierung der Herzfrequenz und der Herzerregung vorteilhaft ist, oder wobei der Patient an ischaemischer Herzerkrankung, peripherer Gefäßerkrankung (PVD) oder Schlaganfall leidet oder dafür anfällig ist, oder wobei der Patient an einer ZNS-Störung oder an Atemstillstand im Schlaf oder an Schmerz leidet.

[0043] Die Verbindungen der Formel (I) und physiologisch verträgliche Salze oder Solvate davon können durch die hier nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden, wobei diese Verfahren eine weitere Ausführungsform der Erfindung darstellen. In der folgenden Beschreibung sind die Reste R^1 , R^2 und R^3 wie für die Verbindungen der Formel (I) definiert, wenn nicht anders angegeben.

[0044] Gemäß einem ersten allgemeinen Verfahren (A) kann eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)

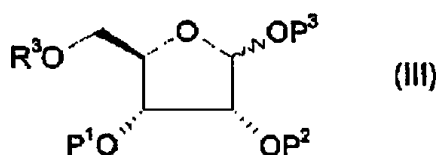


unter basischen Bedingungen hergestellt werden, wobei L eine Abgangsgruppe, wie zum Beispiel ein Halogenatom (z. B. ein Chloratom) bedeutet und P¹ und P² ein Wasserstoffatom oder eine geeignete Schutzgruppe (z. B. Acetyl) mit einer Verbindung der Formel R¹NH₂ oder eines Salzes davon bedeuten.

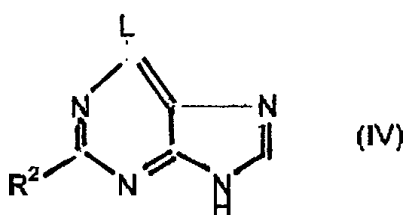
[0045] Verbindungen der Formel (II) können verwendet werden, um Verbindungen der Formel (I) direkt durch Umsetzung mit dem Rest R¹NH₂ entweder in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Lösungsmittels, wie zum Beispiel eines Alkohols (z. B. ein niedriges Alkanol, wie zum Beispiel Isopropanol, t-Butanol oder 3-Pentanol), eines Ethers (z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan), eines substituierten Amids (z. B. Dimethylformamid) eines halogenierten Kohlenwasserstoffs (z. B. Chloroform) oder Acetonitril, vorzugsweise bei einer erhöhten Temperatur (z. B. bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels), in Anwesenheit eines geeigneten Säurefängers, zum Beispiel anorganische Basen, wie zum Beispiel Natrium- oder Kaliumcarbonat oder organische Basen, wie zum Beispiel Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin, herzustellen.

[0046] Dieser Reaktion kann, falls geeignet, die in situ Entfernung der P¹ und P² Schutzgruppen vorausgehen oder ihr nachfolgen. Zum Beispiel kann, wenn P¹ und P² eine Acetylgruppe bedeuten, dies mit einem Amin, wie zum Beispiel Ammoniak oder tert-Butylamin in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methanol, bei einer zweckmäßigen Temperatur bewirkt werden.

[0047] Verbindungen der Formel (II) können durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (III)



wobei P³ eine geeignete Schutzgruppe bedeutet, zum Beispiel C₁-₃-Alkyl oder Acetyl, und P¹, P² und R³ wie vorstehend definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IV)



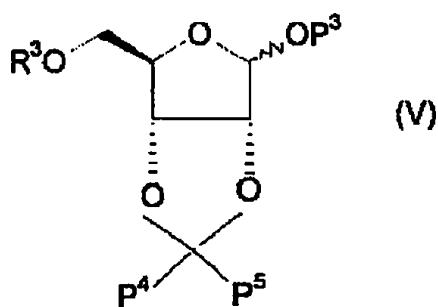
wobei L und R² wie vorstehend definiert sind, hergestellt werden.

[0048] Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Acetonitril in Anwesenheit eines silylierenden Mittels, wie zum Beispiel Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und einer Base, wie zum Beispiel Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) durchgeführt. In einer anderen Ausführungsform kann die Verbindung der Formel (IV) zuerst mit einem geeigneten silylierenden Mittel silyliert werden, zum Beispiel Hexamethyldisilazanreaktion des silylierten Zwischenprodukts mit einer Verbindung der Formel (III), und gefolgt von einer geeigneten Lewisäure, z. B. Trimethylsilyltrifluormethansulfonat in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Acetonitril.

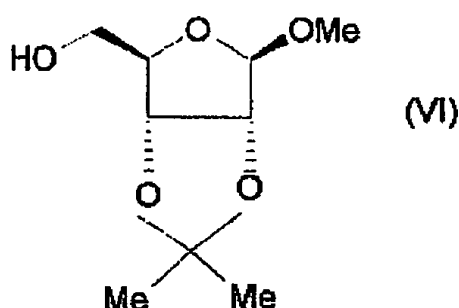
[0049] Verbindungen der Formel (IV) sind entweder im Fachgebiet bekannt oder können aus bekannten, Verbindungen unter Verwendung von Verfahren, die analog zu jenen sind, die verwendet werden, um die bekannten Verbindungen der Formel (IV) herzustellen, hergestellt werden.

[0050] Verbindungen der Formel (III) können aus alternativen geschützten Verbindungen durch Ersetzung der alternativen Schutzgruppen P¹ und P² hergestellt werden; zum Beispiel können, wenn P¹ und P² Acetyl bedeuten, Verbindungen der Formel (III) aus Verbindungen der Formel (V), wobei P⁴ und P⁵ C₁-₃-Alkyl bedeuten und P³ wie vorstehend definiert ist, durch Säure katalysierte Entfernung der Alkylidinschutzgruppe, z. B. mit Chlor-

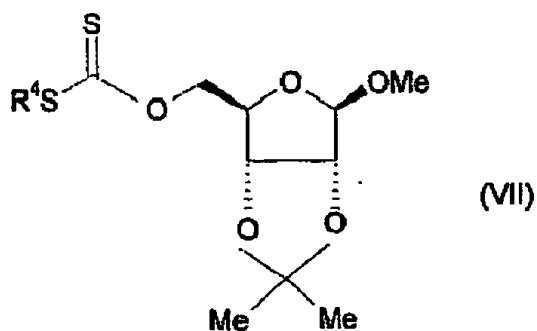
wasserstoff in Methanol, gefolgt von in situ Acylierung, zum Beispiel mit Essigsäureanhydrid in Anwesenheit einer Base, wie zum Beispiel Pyridin, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, hergestellt werden.



[0051] Verbindungen der Formel (V) sind bekannte Verbindungen oder werden durch Verfahren hergestellt, die analog zu jenen sind, die im Fachgebiet verwendet werden, um bekannte Verbindungen der Formel (V) herzustellen. Zum Beispiel können Verbindungen der Formel (V), wobei P³, P⁴ und P⁵ eine Methylgruppe bedeuten und R³ CF₃ bedeutet aus der bekannten Verbindung (VI), nachstehend gezeigt, hergestellt werden

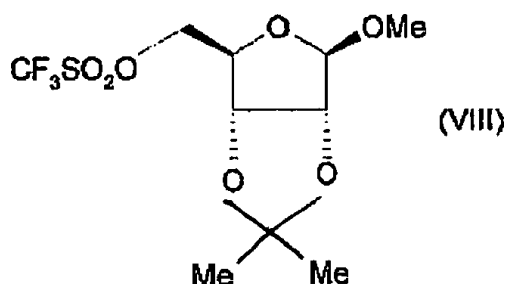


durch Umsetzung von (VI) mit einer geeigneten Base, z. B. Natriumhydrid, gefolgt von Kohlenstoffdisulfid zusammen mit einem alkylierenden Mittel R⁴L, wobei L eine Abgangsgruppe, wie zum Beispiel ein Halogenatom (z. B. ein Brom- oder Iodat) ist, und R⁴ ein Alkylrest wie vorher definiert ist, zum Beispiel Methyljodid, um die Verbindung (VII) herzustellen.



[0052] Verbindung (VII) kann mit einem geeigneten bromierenden Mittel, z. B. Dibrommethylhydrantoin und einem Pyridin/Wasserstofffluoridkomplex in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, gemäß dem Verfahren von Hiyoma T. et. al., Tetrahedron Letters 1992, 4173–4174, behandelt werden, um die Verbindung der Formel (V) herzustellen.

[0053] In einer anderen Ausführungsform kann die bekannte Verbindung (VIII), nachstehend gezeigt, mit Tris(dimethylamino)schwefeltrifluormethoxid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan umgesetzt werden,

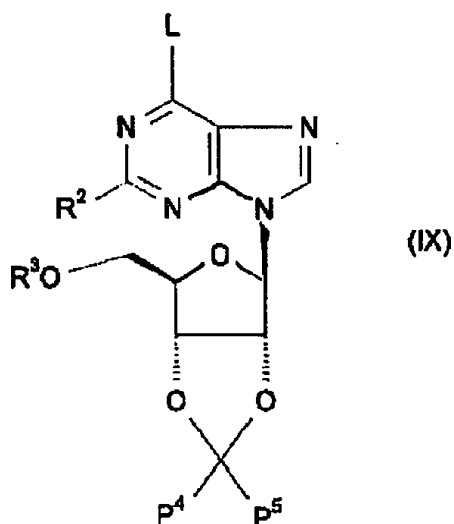


um die Verbindung der Formel (V) herzustellen.

[0054] Einem Fachmann ist ersichtlich, dass die Acetylgruppe in einer der vorstehenden Verbindungen durch eine der geeigneten Schutzgruppe ersetzt werden könnte, zum Beispiel durch andere Ester.

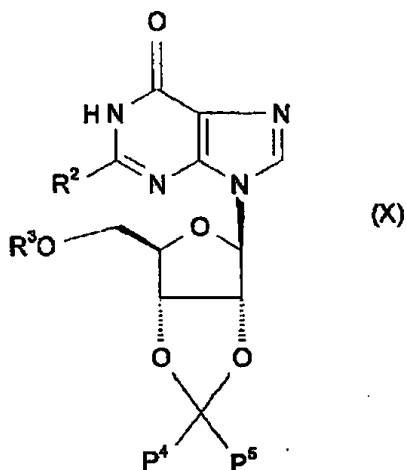
[0055] Durch analoge Verfahren können auch Verbindungen der Formel (I) oder (II) aus Verbindungen hergestellt werden, in denen Alkylidenreste, definiert durch P^4 und P^5 , P^1 und P^2 ersetzen. Diese Reaktion bedeutet einen Austausch einer Schutzgruppe mit einer anderen und derartige Reaktionen werden für einen Fachmann selbstverständlich sein.

[0056] Ein weiteres Verfahren (B) umfasst das Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) durch das Abändern der Reste R^1 , R^2 oder R^3 darin. Verbindungen der Formel (II) können auch zweckmäßigerweise durch die Entfernung der Alkylidenschutzgruppe aus einer Verbindung der Formel (IX) hergestellt werden,



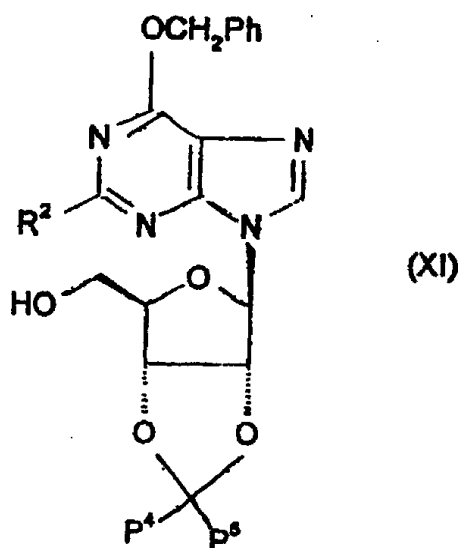
wobei P^4 , P^5 , R^3 , R^2 und L wie vorher unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen definiert sind.

[0057] Verbindungen der Formel (IX) können durch Behandeln einer Verbindung der Formel (X),



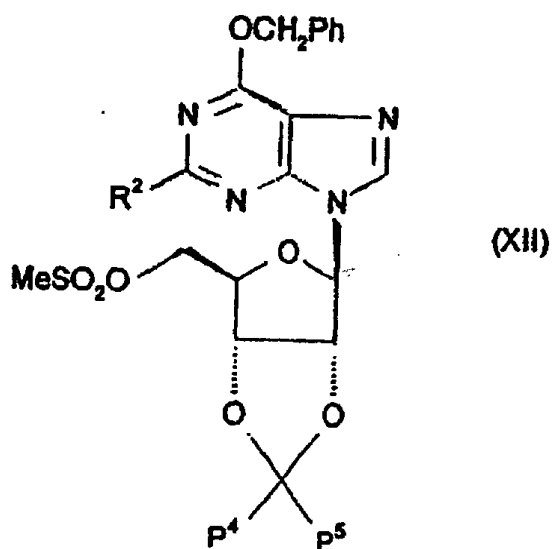
wobei P^4 und P^5 wie vorher definiert sind, mit einem halogenierenden (z. B. chlorierenden) Mittel unter üblichen Bedingungen hergestellt werden. Daher kann zum Beispiel eine Chlorierung zweckmäßigerweise durch Behandeln von (X) mit Phosphoroxychlorid in Anwesenheit einer organischen Base, wie zum Beispiel 4-Dimethylaminopyridin und in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Acetonitril bei einer erhöhten Temperatur bewirkt werden (z. B. bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels).

[0058] Verbindungen der Formel (X) können aus Verbindungen der Formel (XI)



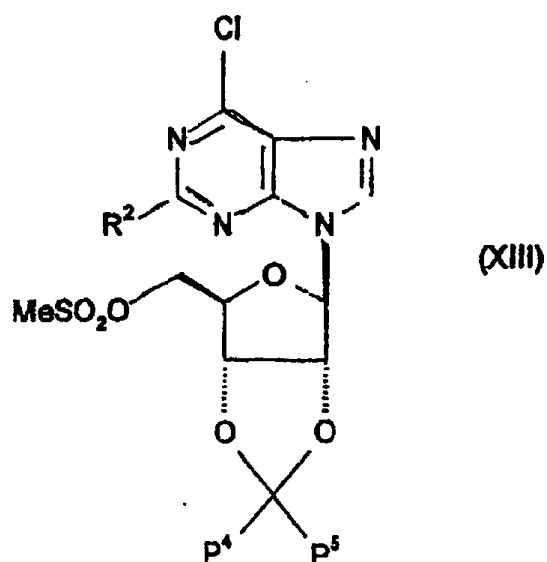
durch Umsetzung mit Wasserstoff oder einer Quelle von Wasserstoff, wie zum Beispiel Ammoniumformiat in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators, wie zum Beispiel Palladium oder Kohlenstoff in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Ethanol, hergestellt werden.

[0059] Verbindungen der Formel (XI) können aus Verbindungen der Formel (XII)



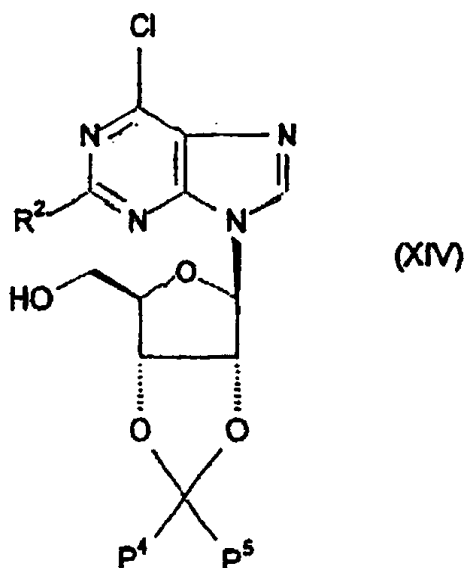
durch Umsetzung mit einem Alkohol R^3OH in Anwesenheit einer starken Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dimethylformamid, hergestellt werden.

[0060] Verbindungen der Formel (XII) können aus Verbindungen der Formel (XIII)



durch Umsetzung mit Benzylalkohol in Anwesenheit einer geeigneten starken Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, hergestellt werden.

[0061] Verbindungen der Formel (XIII) können aus Verbindungen der Formel (XIV) durch Umsetzung mit Methansulfonylchlorid in Anwesenheit einer geeigneten Base, wie zum Beispiel Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, hergestellt werden.



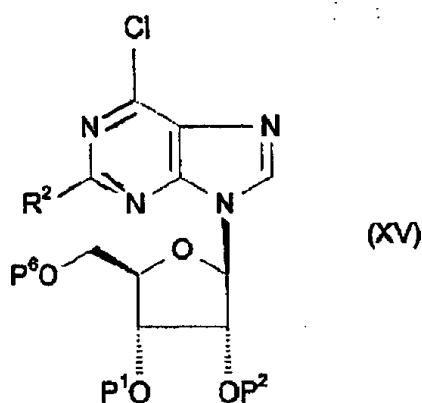
[0062] Es ist ersichtlich, dass R¹ oder R² oder R³ in eine andere Gruppierung R¹ oder R² oder R³ als ein Zwischenprodukt in der allumfassenden Synthese von Verbindungen der Erfindung umgewandelt werden können, wogegen Verfahren (B) hier vorstehend lediglich eine gegenseitige Umwandlung als ein Endschrittverfahren beschreibt.

[0063] Verbindungen der Formel (XIV) sind entweder im Fachgebiet bekannt oder können aus bekannten Verbindungen unter Verwendung von Verfahren, die analog zu jenen sind, die auf dem Fachgebiet verwendet werden, um die bekannten Verbindungen der Formel (XIV) herzustellen, hergestellt werden.

[0064] Bestimmte Verbindungen der Formeln (II), (III) und (V) sind neue Zwischenprodukte und bilden eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

[0065] Verbindungen der Formel R¹NH₂ sind entweder bekannte Verbindungen oder können aus bekannten Verbindungen unter Verwendung üblicher Verfahren, mit einigen Ausnahmen, die hier nachstehend im experimentellen Kapitel angegeben sind, hergestellt werden.

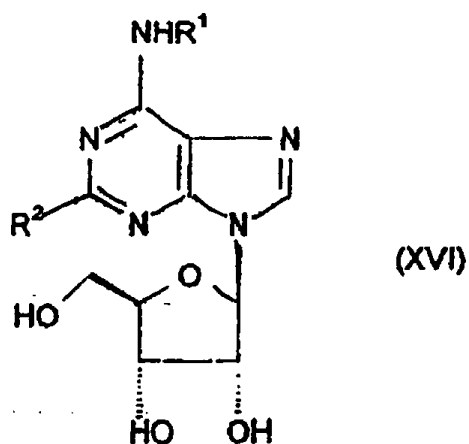
[0066] In einem alternativen Verfahren (C) können Verbindungen der Formel (I) aus Verbindungen der Formel (XV),



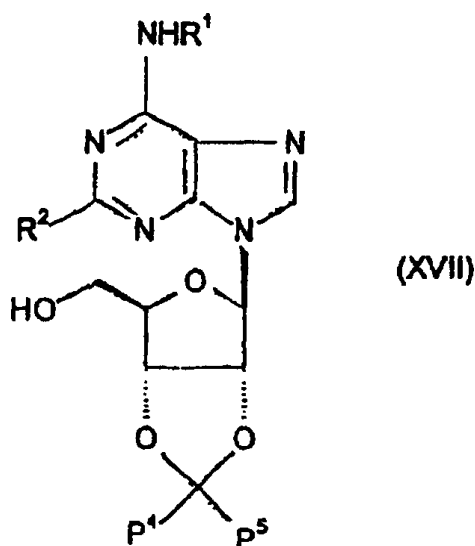
wobei P^1 und P^2 geeignete Schutzgruppen wie vorstehend definiert sind und P^6 auch eine geeignete Schutzgruppe bedeutet, hergestellt werden. Zum Beispiel bedeuten, wenn R^2 Cl bedeutet, P^1 , P^2 und P^6 zweckmäßigerweise alle eine Benzoyleinheit (dies ist eine bekannte Verbindung).

[0067] Verbindungen der Formel (XV) können verwendet werden, um Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzung mit dem Rest R^1NH_2 entweder in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Lösungsmittels, wie zum Beispiel eines Alkohols (z. B. ein niedriges Alkanol, wie zum Beispiel Isopropanol, t-Butanol oder 3-Pentanol), eines Ethers (z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan), eines substituierten Amids (z. B. Dimethylformamid) eines halogenierten Kohlenwasserstoffs (z. B. Chloroform) oder Acetonitril, vorzugsweise bei einer erhöhten Temperatur (z. B. bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels), in Anwesenheit eines geeigneten Säurefängers, zum Beispiel anorganische Basen, wie zum Beispiel Natrium- oder Kaliumcarbonat oder organische Basen, wie zum Beispiel Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin, herzustellen.

[0068] Dieser Umsetzung kann, falls geeignet, die in situ Entfernung der P^1 , P^2 und P^6 Schutzgruppen vorausgehen sein oder ihr nachfolgen. Zum Beispiel kann, wenn P^1 , P^2 und P^6 eine Benzoylgruppe bedeuten, dies mit einem Carbonat, wie zum Beispiel Kaliumcarbonat, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methanol, bewirkt werden, um eine Verbindung der Formel (XVI) zu bilden.



[0069] Durch Umsetzen einer Verbindung (XVI) mit Schutzgruppen P^4 und P^5 wie vorstehend definiert kann eine Verbindung der Formel (XVII) gebildet werden.



[0070] Der Rest R³ kann dann in die Verbindung mit Verfahren, die für Fachleute offensichtlich sind, eingeführt werden, gefolgt von Entschützung der Verbindung wie im vorstehenden Verfahren (A) beschrieben wurde.

[0071] Spezielle optische Isomere einer Verbindung der Formel (I) können durch übliche Verfahren, zum Beispiel durch Synthese aus einem geeigneten asymmetrischen Ausgangsmaterial unter Verwendung eines der hier beschriebenen Verfahren, oder, falls geeignet durch Abtrennung eines Gemischs aus Isomeren einer Verbindung der Formel (I) durch übliche Mittel, z. B. durch fraktionale Kristallisation oder Chromatographie, erhalten werden.

[0072] In den allgemeinen vorstehend beschriebenen Verfahren kann die erhaltene Verbindung der Formel (I) in Form eines Salzes vorliegen, zweckmäßigerweise in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes. Falls gewünscht, können derartige Salze in die entsprechenden freien Basen unter Verwendung üblicher Verfahren umgewandelt werden.

[0073] Pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit einer geeigneten Säure in Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels, wie zum Beispiel Acetonitril, Aceton, Chloroform, Ethylacetat oder eines Alkohols (z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol) hergestellt werden. Pharmazeutisch verträgliche Basenadditionssalze können auf eine analoge Weise durch Behandeln einer Lösung einer Verbindung der Formel (I) mit einer geeigneten Base erhalten werden. Pharmazeutisch verträgliche Salze können auch aus anderen Salzen, einschließlich anderer pharmazeutisch verträglicher Salze der Verbindungen der Formel (I) unter Verwendung üblicher Verfahren hergestellt werden.

[0074] Die Erfindung wird weiter durch die folgenden nicht beschränkenden Zwischenprodukte und Beispiele veranschaulicht.

[0075] Standard HPLC Bedingungen sind wie folgt:

Standard automatisierte präparative HPLC Säule, Bedingungen und Elutionsmittel

[0076] Automatisierte präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (autopräp. HPLC) wurde unter Verwendung einer Supelco® ABZ+ 5 um 100 mm × 22 mm i.d. Säule durchgeführt, eluiert wurde mit einem Gemisch aus Lösungsmitteln, das aus i) 0,1% Ameisensäure in Wasser und ii) 0,05% Ameisensäure in Acetonitril besteht, wobei das Elutionsmittel als Prozentangabe von ii) im Lösungsmittelgemisch ausgedrückt wird, bei einer Flussgeschwindigkeit von 4 ml pro Minute. Wenn nicht anders angegeben, wurde das Elutionsmittel als ein Gradient von 0–95% (ii) über 20 Minuten verwendet.

LC/MS System

[0077] Dieses System verwendete eine ABZ + Plus, 3,3 cm × 4,6 mm i.d. Säule, wobei mit Lösungsmitteln eluiert wurde: A–0,1 Vol.-% Ameisensäure + 0,077% Gewicht/Volumen Ammoniumacetat in Wasser; und B–95 : 5 Acetonitril : Wasser + 0,05 Vol.-% Ameisensäure, bei einer Flussgeschwindigkeit von 1 ml pro Minute. Das folgende Gradientenprotokoll wurde verwendet: 100% A 0,7 min lang; A + B Gemische, Gradientenprofil 0–100% B über 3,5 min; 3,5 min lang bei 100% B beibehalten; Rückkehr zu 100% A über 0,3 min. Das System verwendete ein Mikromassenplattformspektrometer mit Elektronenspray Ionisationsmodus, positivem und negativem Ionenschalten, Massenbereich 80–1000 a.m.u.

HPLC System

[0078] Das analytische HPLC System verwendete eine Inertsil® ODS2 150 mm × 4,6 mm i.d. Säule, wobei mit Lösungsmitteln eluiert wurde: A–0,1 Vol.-% Phosphorsäure in Wasser und B–95 : 5 Acetonitril : Wasser + 0,1 Vol.-% Phosphorsäure. Das folgende Gradientenprotokoll wurde mit einer Flussgeschwindigkeit von 1,0 ml/Minute verwendet: 100% A 2 min lang; A + B Gemische, Gradientenprofil 0–100% B über 40 min; 10 min lang bei 100% B beibehalten.

[0079] Flash-Chromatographie wurde über Merck Silicagel® (Merck 9385) oder Merck Alumina® (Merck 1077) durchgeführt.

Zwischenprodukt 1

Dithiocarbonsäure-O-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3] dioxol-4R-ylmethyl)ester-S-methylester

[0080] [6R-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-methanol (5,20 g) wurde in trockenem THF (70 ml) gelöst und portionsweise über 10 min mit 60% Natriumhydrid in Öl (1,20g) unter Stickstoff bei 22°C behandelt. Nach 20 min wurde Kohlenstoffdisulfid (5 ml, 6,33 g) zugegeben und das Gemisch für weitere 20 min bei 22°C gerührt. Iodmethan (2 ml) wurde zugegeben und nach weiteren 0,5 h bei 22°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser (80 ml) behandelt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatextrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingedampft um das Produkt als ein blassgelbes Öl (8,60 g) zu ergeben.

DC SiO₂ (Cyclohexan-Ether 1 : 1) R_f = 0,62.

Zwischenprodukt 2

(3aR,4R,6R,6aR)-4-Methoxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furo[3,4-d] [1,3]dioxol

[0081] 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (4,29 g) wurde in Dichlormethan (20 ml) suspendiert und Wasserstofffluorid-Pyridinkomplex (10 ml, ca. 80 äq.) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Stickstoff auf –70°C gekühlt und eine Lösung aus Dithiocarbonsäure-O-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethyl)ester-S-methylester (1,472 g) in Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde dann bei 0–5°C 1 h lang gerührt, bevor es durch langsame Zugabe zu einem Gemisch aus 2 M Natriumcarbonat (250 ml), das Natriummetabisulfit (10 g) enthält, abgeschreckt. Dichlormethan (60 ml) wurde zugegeben und die wässrige Schicht weiter mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden mit 5% Natriummetabisulfitlösung, 2 M Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Silica (150 g) gereinigt, wobei mit Cyclohexan-Ether (4 : 1–2 : 1) eluiert wurde, um die Titelverbindung als ein klares Öl (650 mg) zu geben.

DC SiO₂ (Cyclohexan-Ether 1 : 1) R_f = 0,5

Zwischenprodukt 2 (alternativer Ausführungsweg)

[0082] Trifluormethansulfonsäure-6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3] dioxol-4R-ylmethylester (1 g) wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit Tris(dimethylamino)sulfoniumtrifluormethoxid (1,12 g) behandelt, und bei 22°C 16 h lang unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie über Silica (25g) gereinigt, wobei mit Cyclohexan-Ether (4 : 1) eluiert wurde, um die Titelverbindung als ein klares Öl (237 mg) zu ergeben.

Zwischenprodukt 3

Essigsäure-2R,4R-diacetoxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-ylester (α Anomer) und Essigsäure-2S,4R-diacetoxy-SR-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-ylester (β Anomer)

[0083] (3aR,4R,6R,6aR)-4-Methoxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furo[3,4-d] [1,3]dioxol (0,61 g) wurde in einem 9 : 1 Gemisch aus Trifluoressigsäure-Wasser (10 ml) gelöst, und man ließ es 1h lang bei 22°C stehen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol co-ingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (15 ml) – Pyridin (5 ml) gelöst und 4-Dimethylaminopyridin (5 mg) und Essigsäureanhydrid (3 ml) zugegeben und man ließ die Lösung bei 22°C 17 h lang stehen. Das Gemisch wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand in Ethylacetat (150 ml) gelöst, mit 2 M Salzsäure und 8% Nat-

riumbicarbonat gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft. Flash- Chromatographie über Silica (30 g), wobei mit Cyclohexan-Ether (3 : 1 -1 : 1) gab als erstes Essigsäure-2S,4R-diacetoxy-5R-trifluorimethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-ylester (β Anomer) (237 mg), gefolgt von Essigsäure-2R,4R-diacetoxy-SR-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-ylester (α Anomer) (202 mg).

(β Anomer) Massenspektrum m/z 362 (MNH_4^+)

(α Anomer) Massenspektrum m/z 362 (MNH_4^+)

Zwischenprodukt 4

Essigsäure-4R-acetoxy-5R-methoxy-2R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-yl-ester

[0084] (3aR,4R,6R,6aR)-4-Methoxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furo[3,4-d] [1,3]dioxol (6,67 g) wurde in Methanol (100 ml) gelöst und mit konz. Salzsäure (3,0 ml) behandelt, und 65 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach 24 h und 48 h wurde 20 ml Methanol abdestilliert und frisches Methanol (20 ml) zum Reaktionsgemisch zugegeben. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Pyridin (10 ml) co- eingedampft, und der Rückstand in Dichlormethan (150 ml) – Pyridin (15 ml) gelöst. 4-Dimethylamino-pyridin (ca. 20 mg) und Essigsäureanhydrid (9 ml) wurden zugegeben, und man ließ die Lösung bei 22°C 24h lang stehen. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 8% Natriumbicarbonat (150 ml) behandelt und mit Ethylacetat (2 × 150 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie über Silica (300 g) gereinigt, wobei mit Cyclohexan-Ether (2 : 1-1 : 1) eluiert wurde, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (2,45 g) zu geben.

DC SiO_2 (Ether) R_f = 0,72.

Zwischenprodukt 5

Essigsäure-4R-acetoxy-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-ylester

[0085] 6-Chlorpurin (0,770 g), 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (4 ml, 18,96 mmol) und Toluol (10 ml) wurden unter Stickstoff 3 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Toluol (10 ml) co-eingedampft. Der Rückstand wurde in trockenem Acetonitril (12 ml) aufgenommen und mit Essigsäure-2S,4R-diacetoxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-ylester (425 mg), 1,8-Diazabicyclo-undec-7-en (0,28 ml) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,41 ml) behandelt und bei 22°C 20 h lang unter Stickstoff gerührt, dann 2 h lang unter Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene orange Lösung wurde auf 20° gekühlt, in 8% Natriumbicarbonat (100 ml) gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie über Silica (60 g) gereinigt, wobei mit Cyclohexan-Ether (Gradient 1 : 1-1 : 4) eluiert wurde, um die Titelverbindung (345 mg) zu ergeben.

DC SiO_2 (Et_2O) R_f = 0,6.

Zwischenprodukt 5 (alternativer Ausführungsweg)

[0086] 6-Chlorpurin (0,31 g), 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (2 ml) und Toluol (6 ml) wurden unter Stickstoff 2 h lang rückflusserhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit trockenem Toluol (10 ml) co-eingedampft. Der feste Rückstand wurde in trockenem Acetonitril (12 ml) gelöst und Essigsäure-4R-acetoxy-5R-methoxy-2R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-ylester (0,29 g), 1,8-Diazabicyclo-undec-7-en (0,24 ml) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,35 ml) zugegeben und die Lösung 2 h lang unter Stickstoff unter Rückfluss erhitzt, und dann ließ man sie 17 h lang bei 22°C stehen. Weiteres Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,35 ml) wurde zugegeben und die Lösung weitere 5 h lang unter Stickstoff unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde zu 8% Natriumbicarbonat (30 ml) gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum zu einem dunklen Öl eingedampft, das durch Flash-Chromatographie über Silica (25 g) gereinigt wurde, wobei mit Cyclohexan-Ether (1 : 1-1 : 4) eluiert wurde, um die Titelverbindung (304 mg) zu geben.

Massenspektrum m/z = 439/441 (MH^+)

Zwischenprodukt 6

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlor-purin-9-yl)-5-trifluormethoxymethyl-Tetrahydrofuran-3,4-diol

[0087] Essigsäure-4R-acetoxy-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-yl-es-

ter (345 mg) wurde in Methanol (6 ml) gelöst, auf 0–5°C gekühlt und tert-Butyl-amin (0,25 ml) zugegeben. Man ließ die Lösung bei 0–5°C 1 h lang stehen, dann wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum (265 mg) zu ergeben.

DC SiO₂ (CH₂Cl₂-MeOH 9 : 1) R_f = 0,31.

Zwischenprodukt 7

Essigsäure-4R-acetoxy-2R-(6-chlor-2-methyl-purin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-yl-ester

[0088] 6-Chlor-2-methylpurinhydrochlorid (0,734 g), 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazid (7 ml) und trockenes Toluol (20 ml) wurden unter Stickstoff 1,5 h lang rückflusserhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Toluol co-eingedampft und dann in trockenem Acetonitril (15 ml) gelöst. Essigsäure-4R-acetoxy-5R-methoxy-2R-trifluormethoxymethyl-Tetrahydrofuran-3R-yl-ester (0,566 g), 1,8-Diazabicyclo[4,1,0]hept-7-en (0,48 ml) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (1,03 ml) wurden zugegeben und das Gemisch 10 min lang bei 22°C gerührt und dann unter Stickstoff 2 h lang unter Rückfluss erhitzt. Weiteres Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,7 ml) wurde zugegeben und die Lösung weitere 1,5 h lang unter Stickstoff rückflusserhitzt. Das dunkle Gemisch wurde zu 8% Natriumbicarbonatlösung (100 ml) gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie über Silica (60 g) gereinigt, wobei mit Ether als Elutionsmittel eluiert wurde, um das Produkt (290 mg) zu ergeben.

DC SiO₂ (Et₂O) R_f = 0,17.

Zwischenprodukt 8

2-(2S-Hydroxy-(S)-cyclopentyl)-isoindol-1,3-dion

[0089] (1S,2S)-2-Amino-cyclopentanolhydrochlorid (1,20 g) wurde in einer Lösung aus Natriummethoxid (497 mg) in Methanol (10 ml) gelöst, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Toluol (30 ml) gelöst und Phthalsäureanhydrid (1,55 g) zugegeben und das Gemisch 24 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Ethylacetat zugegeben und das Gemisch filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie über Silica (40 g) gereinigt, wobei mit Cyclohexan-Ethylacetat (2 : 1) eluiert wurde, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff (1,08 g) zu ergeben. Massenspektrum m/z 232 (MH⁺)

Zwischenprodukt 9

2-(2S-Fluor-(S)-cyclopentyl)-isoindol-1,3-dion

[0090] 2-(2S-Hydroxy-(S)-cyclopentyl)-isoindol-1,3-dion (3,42 g) wurde in trockenem Dichlormethan (55 ml) gelöst und Diethylaminoschwefeltrifluorid (3,43 ml) zugegeben und die Lösung unter Stickstoff 72 h lang unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde vorsichtig in eine 8% Natriumbicarbonatlösung (100 ml) gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde weiter mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Schichten getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Silica (100 g) gereinigt, wobei mit Cyclohexan-Ethylacetat (1 : 1) eluiert wurde, um die Titelverbindung als ein cremefarbenes Pulver (1,25 g) zu geben.

Massenspektrum m/z 234 (MH⁺, 251 (MNH₄⁺)

Zwischenprodukt 10

(1S,2S)-2-Fluorcyclopentylaminhydrochlorid

[0091] 2-(2S-Fluor-(S)-cyclopentyl)-isoindol-1,3-dion (6,75 g), Hydrazinhydrat (1,55 ml) und Ethanol (200 ml) wurden mit Wasser (1,55 ml) behandelt und 4 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf 20°C gekühlt, filtriert und das Filtrat mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 behandelt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und in Wasser aufgenommen, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat-Methanol (3 : 1) umkristallisiert (mit heißer Filtration), um die Titelverbindung als einen cremefarbenen Feststoff (2,59 g) zu ergeben.

NMR δ (DMSO) 8,3 (3H, brs, NH₃⁺, 5,04, (1H, dm, CH, J F-C-H, 52 Hz), 3,49 (1H, brdm, CH, J F-C-C-H 20 Hz), und 2,2–1,4 (6Hm, 3 × CH₂).

Zwischenprodukt 11

[6R-(6-Cyclopentylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl]-methanol

[0092] Eine Lösung aus {2,2-Dimethyl-6R-[6-chlor-purin-9-yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl}-methanol (3 g) in Cyclopentylamin (50 ml) wurde 8 h lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, im Vakuum konzentriert und der Rückstand auf eine Silicagelsäule (250 g) aufgetragen und mit Ethylacetat : Methanol (20 : 1) eluiert, um die Titelverbindung als einen gelben Schaum (3,87 g) zu ergeben.

NMR δ (DMSO) 8,4 (1H, s, -CH), 8,26, (1H, brs, CH), 7,85 (1H, brs, NH), 6,19 (1Hd, CH), 5,4 (1Hdd, CH), 5,37 (1H brs, OH), 5,03 (1Hdd CH), 4,57 (1H brs, CH), 4,28 (1Hm, CH), 3,60 (2Hm, CH₂), 1,99 (2Hm, CH₂), 1,8–1,55 (9H, 3 \times CH₂ + CH₃), und 1,38 (3Hs, CH₃).

Zwischenprodukt 12

Cyclopentyl-{9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-amin

[0093] Eine Lösung aus [6R-(6-Cyclopentylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl]-methanol (230 mg) in Tetrahydrofuran (5 ml) unter Stickstoff bei 0°C wurde mit tri-n-Butylphosphin (0,23 ml, 186 mg) und 2,2,2-Trifluorethanol (0,07 ml, 92 mg), gefolgt von 1,1'-Azadicarbonyldipiperidin (232 mg) behandelt. Das Gemisch wurde 10 min lang bei 0°C gerührt, dann ließ man es 18 h lang auf 22°C wärmen. Das Gemisch wurde dann 24 h lang auf 50°C erhitzt, auf 22°C gekühlt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Silica (20 g) gereinigt. Elution mit Ethylacetat ergab die Titelverbindung als einen strohfarbenen Schaum (110 mg). DC Silica (Ethylacetat) R_f = 0,45.

Zwischenprodukt 13

{2,2-Dimethyl-6R-T6-(tetrahydro-pyran-4-ylaminol-purin-9-yl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl}-methanol

[0094] Eine Lösung aus {2,2-Dimethyl-6R-[6-chlor-purin-9-yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl}-methanol (2,00 g), Tetrahydro-pyran-4-ylaminhydrochlorid (926 mg) und Diisopropylethylamin (2,67 ml) in Propan-2-ol (15 ml) wurde unter Stickstoff 24 h lang unter Rückfluss erhitzt und stehen lassen, um auf Raumtemperatur zu kühlen. Die bernsteinfarbene Lösung wurde unter Vakuum konzentriert, um ein braunes Öl zu geben, das durch Flash-Chromatographie über Silica (115 g) mit Ethylacetat : Methanol (195 : 5) als Elutionsmittel gereinigt wurde. Dies ergab die Titelverbindung als einen weißen Schaum (2,2 g) DC SiO₂ (Methanol: Ethylacetat 5 : 195) R_f = 0,30.

Zwischenprodukt 14

{9-[2,2-Dimethyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin

[0095] Eine Lösung aus {2,2-Dimethyl-6R-[6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl}-methanol (400 mg) in Tetrahydrofuran (10 ml) unter Stickstoff bei 0°C wurde mit tri-n-Butylphosphin (0,38 ml, 310 mg) und 2,2,2-Trifluorethanol (0,11 ml, 153 mg), gefolgt von 1,1'-Azadicarbonyldipiperidin (387 mg) behandelt und das Gemisch 10 min lang bei 0°C gerührt. Das Gemisch wurde dann 1 h lang bei 22°C, dann 18 h lang bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde auf 22°C gekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Silica (30 g) gereinigt. Das Öl wurde weiter durch Chromatographie auf Tonerde (20 g) gereinigt. Elution mit Ethylacetat : Cyclohexan (7 : 3) gab die Titelverbindung als einen weißen Schaum (113 mg). DC SiO₂ (CH₂Cl₂-MeOH 200 : 7) R_f = 0,31

Zwischenprodukt 15

Methansulfonsäure-6R-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d] [1,3]dioxol-4R-ylmethylester

[0096] Eine Lösung aus {2,2-Dimethyl-6R-[6-chlor-purin-9-yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-methanol (500 mg) in Dichlormethan (20 ml) unter Stickstoff bei 0°C wurde mit Triethylamin (0,32 ml, 232 mg) und Methansulfonylchlorid (0,15 ml) behandelt und das Gemisch wurde 0,5 h lang bei 0°C gerührt. Das Gemisch wurde in eine 8 Natriumbicarbonatlösung (20 ml) gegossen und die organischen Phasen abgetrennt, getrocknet (NaSO₄) und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (577 mg) zu geben.

DC Silica Ethylacetat R_f = 0,43

Zwischenprodukt 16

Methansulfonsäure-6R-(6-benzyloxy-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-][1,3]dioxol-4R-ylmethyl

[0097] Eine Lösung aus Benzylalkohol (1,60 ml, 1,675 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) unter Stickstoff bei 0°C wurde portionsweise mit Natriumhydrid (626 mg, 60% in Öl) behandelt und 0,5 h lang bei 0°C gerührt. Eine Lösung aus Methansulfonsäure-6R-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethylester (5,70 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 2 h lang bei 0°C dann 3 Tage lang bei 22°C gerührt. Phosphatpuffer (pH-Wert 6,5, 100 ml) und Wasser (100 ml) wurden zugegeben und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (NaSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als ein strohfarbendes viskoses Gummi (6,67 g) zu geben. DC SiO₂ (Ethylacetat : Cyclohexan 7 : 3) R_f = 0,35

Zwischenprodukt 17

6-Benzyloxy-9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin

[0098] 2,2,2-Trifluorethanol (1,13 ml, 1,549 g) in DMF (Dimethylformamid) (50 ml) unter Stickstoff wurde mit Natriumhydrid (563 mg, 60% in Öl) behandelt und 0,5 h lang bei 22°C gerührt. Eine Lösung aus Methansulfonsäure-6R-(6-benzyloxy-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethylester (6,67 g) in DMF (50 ml) wurde zugegeben und das Gemisch 18 h lang bei 22°C gerührt. Phosphatpuffer (pH-Wert 6,5, 100 ml) und Wasser (300 ml) wurden zugegeben und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (NaSO₄). Eindampfen im Vakuum gab einen Rückstand, der durch Flash-Chromatographie über Silica (100 g) gereinigt wurde. Elution mit Ethylacetat : Cyclohexan (1 : 3 dann 1 : 2) gab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (1,30 g). DC Silica (Ethylacetat : Cyclohexan 2 : 3) R_f = 0,27

Zwischenprodukt 18

9-[2,2-Dimethyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-1,9-dihydro-purin-6-on

[0099] Eine Lösung aus 6-Benzyloxy-9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin (1,50 g) in Ethanol (30 ml) wurde über 10 % Palladium auf Kohlenstoff (das 50% Wasser enthält) (350 mg) hydriert. Nach 35 Minuten wurde das Gemisch durch Hyflo filtriert und vorsichtig mit Methanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschungen wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (633 mg) zu geben.

Massenspektrum m/z 391 (MH⁺)

Zwischenprodukt 19

6-Chlor-9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d] [1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin

[0100] Phosphoroxychlorid (0,44 ml, 726 mg) wurde zu einer gerührten Lösung aus 9-[2,2-Dime-

thyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4Ryl]-1,9-dihydro-purin-6-on (616 mg) und 4-Dimethylaminopyridin (193 mg) in Acetonitril (10 ml) unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wurde 0,5 h lang unter Rückfluss erhitzt. Es wurde mehr Phosphoroxchlorid (ca. 0,2 ml) zugegeben und das Gemisch wurde weitere 0,5 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf 22°C gekühlt und man ließ es 18 h lang stehen und goss es unter Kühlen auf Triethylamin (6 ml)/Eis (6 ml). Die wässrige Phase wurde mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 angesäuert, dann mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft, um ein braunes Öl (1,3 g) zu geben, das durch Chromatographie über Silica (Merck 9385, 30 g) gereinigt wurde. Elution mit Methanol : Dichlormethan (2 : 98) gab die Titelverbindung als einen beigen Schaum (783 mg).

DC Silica (Methanol : Dichlormethan 2 : 98) $R_f = 0,37$

Zwischenprodukt 20

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlor-purin-9-yl)-5-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetrahydro-furan-3,4-diol

[0101] Eine Lösung aus 6-Chlor-9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin (754 mg) in Trifluoressigsäure (10 ml) unter Stickstoff bei -10°C wurde mit Wasser (1,0 ml) behandelt, und das Gemisch wurde 1,5 h lang bei -10°C bis 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 20°C eingedampft, und der Rückstand wurde mit Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak 10 : 8 : 1 (30 ml) behandelt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um ein Öl zu geben. Dieses wurde auf Silica (30 g) chromatographiert. Elution mit Methanol : Dichlormethan (5 : 95) gab die Titelverbindung als einen farblosen Schaum (483 mg, 71%).

DC Silica (Methanol : Dichlormethan 5 : 95) $R_f = 0,26$.

Zwischenprodukt 21

{2,2-Dimethyl-6R-[6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-methanol

[0102] Ein Gemisch aus Benzoesäure-3R,4R-bis-benzoyloxy-5R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-2R-ylester (8,25 g), Tetrahydropyran-4-ylaminhydrochlorid (1,92 g) und Diisopropylethylamin (5,5 ml) in Isopropanol (100 ml) wurde unter Stickstoff 1,5 h lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert. Und der Rückstand wurde mit Kaliumcarbonat (4,5 g) in Methanol (150 ml) behandelt. Nach 24 h bei 21°C wurde mehr Kaliumcarbonat (4,5 g) zugegeben, und das Rühren wurde 64 h lang bei 21°C fortgeführt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde vor der Reinigung durch Flash-Chromatographie (250 g), mit Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak (90 : 10 : 1) als Elutionsmittel, auf Silica absorbiert, um einen cremefarbenen Schaum (3,7 g) zu geben. Dieses Material wurde in Aceton (60 ml) gelöst und mit para-Toluolsulfonsäuremonohydrat (2,0 g) und 2,2-Dimethoxypropan (6 ml) behandelt und das so erhaltene Gemisch wurde bei 22°C über Nacht gerührt. Die weiße Suspension wurde im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde zwischen 8% wässrigem Natriumbicarbonat und Ethylacetat aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde weiter mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum zu einem Schaum konzentriert, der durch Flash-Chromatographie über Silica (100 g) mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt wurde, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum (3,49 g) zu geben.

DC Silica (Ethylacetat) $R_f = 0,23$

Zwischenprodukt 22

(9-{6R-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propoxymethyl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR, 6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-2-chlor-9H-purin-6-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin

[0103] Natriumhydrid (60% Dispersion in Öl, 150 mg) wurde zu einer Lösung aus tert-Butyl-(3-iodpropoxy)-dimethylsilan (720 mg) in trockenem Dimethylformamid (5 ml) unter Stickstoff gegeben und in einem Eisbad gekühlt. Nach 1 h wurde das gelbe Gemisch mit {2,2-Dimethyl-6R-[6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-methanol (540 mg) behandelt und bei Raumtemperatur 17 h lang gerührt. Essigsäure (0,5 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 1h lang gerührt, dann in Kochsalzlösung gegossen (15 ml). Das wässrige Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum zu einem gelben Öl konzentriert. Diese Probe wurde durch Flash-Chromatographie auf einer Silicasäule (5 cm

Durchm., Elutionsmittel Toluol : Ethanol : Triethylamin, 95 : 5 : 1) gereinigt, wiederholt auf einer 3 cm Säule, um ein blass gelbes Öl (269 mg) zu geben.

DC Silica (Toluol : Ethanol : Triethylamin, 90 : 10 : 1) $R_f = 0,39$.

Zwischenprodukt 23

3-{6R-[2-Chlor-6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethoxy}-propan-1-ol

[0104] Eine Lösung aus (9-{6R-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propoxymethyl]-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-2-chlor-9H-purin-6-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (420 mg) in trockenem Tetrahydrofuran (4 ml) wurde mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (1M in Tetrahydrofuran, 12 ml) behandelt, und die gelbe Lösung wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über eine Silicasäule (20 g, Elutionsmittel Toluol : Ethanol : Triethylamin, 90 : 10 : 1) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Gummi (299 mg) zu geben.
DC Silica (Toluol : Ethanol : Triethylamin, 90 : 10 : 1) $R_f = 0,28$.

Zwischenprodukt 24

{2-Chlor-9-[6R-(3-fluor-propoxymethyl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin

[0105] Eine Lösung aus 3-{6R-[2-Chlor-6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethoxy}-propan-1-ol (280 mg) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (0,13 ml) behandelt, und die blass gelbe Lösung wurde 17 h lang bei 22°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Ethylacetat (10 ml) und 2 N Natriumcarbonat (10 ml) verteilt, die Schichten wurden abgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (10 ml) re-extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem blass gelben Öl konzentriert, das durch Flash-Chromatographie über Silica (30 g) gereinigt wurde, wobei mit Toluol : Ethanol : Triethylamin (95 : 5 : 1) eluiert wurde, um die Titelverbindung als einen cremefarbenen Schaum (173 mg) zu geben.
DC Silica (Toluol : Ethanol : Triethylamin, 90 : 10 : 1) $R_f = 0,41$.

Zwischenprodukt 25

{9-[6R-(3-Fluor-propoxymethyl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin

[0106] Eine Suspension aus {2-Chlor-9-[6R-(3-fluor-propoxymethyl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin (120 mg), 5% Palladium auf Kohlenstoff (50% wässrige Paste, 180 mg) und Ammoniumformiat (120 mg) in Methanol (25 ml) wurde 18 h lang unter Stickstoff unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde durch Hyflo filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat (5 ml) und Wasser (5 ml) verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (5 ml) re-extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum zu einem halbfesten Stoff konzentriert. Der Rückstand wurde mit Chloroform (~5 ml) behandelt, und die trübe Suspension wurde durch einen Baumwollstopfen filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (81 mg) zu geben.
DC SiO_2 (Toluol : Ethanol : Triethylamin, 90 : 10 : 1) $R_f = 0,33$.

Beispiel 1

N-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

[0107] Essigsäure-4R-acetoxy-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-ylester (170 mg), wurde 20 h lang unter Rückfluss mit Tetrahydro-pyran-4-ylaminhydrochlorid (235 mg) und Diisopropylethylamin (0,35 ml) in Isopropanol (8 ml) erhitzt. Nach dem Kühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und gesättigter methanolischer Ammoniak (15 ml) zugegeben, und man ließ die Lösung 3 h lang bei 22°C stehen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde mit Ether (6 ml) verrie-

ben, um die Titelverbindung als ein farbloses Pulver (96 mg) zu ergeben.

Massenspektrum m/z 420 (MH⁺);

Mikroanalyse bestimmt: C,45,7; H,4,9; N,16,3.

C₁₆H₂₀F₃N₅O₅ erfordert C,45,8; H,4,8; N,16,7%

Beispiel 2

N-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)-5'-O-trifluormethyladenosin

[0108] (2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlor-purin-9-yl)-5-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3,4-diol (42 mg), 2-Pyridin-4-yl-ethylamin (58 mg), und Diisopropylethylamin (0,124 ml) wurden bei 80 °C in Isopropanol (5 ml) in einem Reakti-Fläschchen 17 h lang erhitzt. Die Lösung wurde unter einem Stickstoffstrom eingedampft und durch autopräp. HPLC gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff (16 mg) zu geben.

Massenspektrum m/z 441 (MH⁺)

HPLC Rt = 10,39 min.

Beispiel 3

N-(exo-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

[0109] Essigsäure-4R-acetoxy-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-yl-ester (54 mg), (+)-exo-Norbonylamin (55 mg) und Diisopropylethylamin (0,128 ml) wurden bei 80°C in Isopropanol (7 ml) in einem Reakti-Fläschchen 65 h lang erhitzt. Die Lösung wurde unter einem Stickstoffstrom auf ein kleines Volumen ausgeblasen und gesättigter methanolischer Ammoniak zugegeben, und man ließ die Lösung 3 h lang stehen. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie unter Verwendung einer SPE-Kartusche gereinigt, mit Chloroform, dann Ethylacetat-Methanol (10 : 1) als Elutionsmittel, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum (51 mg) zu geben.

Massenspektrum m/z 430 (MH⁺)

LCMS Rt = 4,16 min.

Beispiel 4

5'-O-Trifluormethyladenosin

[0110] Essigsäure-4R-acetoxy-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-yl-ester (53 mg) wurde in gesättigtem methanolischen Ammoniak (5 ml) gelöst, und man ließ die Lösung 3 Tage lang bei 22°C stehen. Die Probe wurde unter Stickstoff ausgeblasen und durch Flash-Chromatographie über Silica (10 g) gereinigt, mit Dichlormethan-Methanol (9 : 1) als Elutionsmittel, um die Titelverbindung als ein klares Harz (8,3 mg) zu ergeben.

Massenspektrum m/z 336 (MH⁺)

LCMS Rt = 3,44 min.

Beispiel 5

2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-9H-purin-6-yl-amino]-ethansulfonsäuremethylester

[0111] Essigsäure-4R-acetoxy-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-yl-ester (53 mg) in Isopropanol (5 ml) wurde mit (2-Amino-ethansulfonsäuremethylester) (85 mg) und Diisopropylethylamin (0,211 ml) behandelt und in einem Reakti-Fläschchen 65 h lang bei 80°C erhitzt. Nach dem Kühlen wurde das Lösungsmittel unter einem Stickstoffstrom entfernt und gesättigter methanolischer Ammoniak wurde zugegeben. Man ließ die Lösung 3 h lang bei 22°C stehen, dann wurde sie mit 8% Natriumbicarbonatlösung (5 ml) und Silica (5 g) behandelt und das so erhaltene Gemisch zur Trockene im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene feste Gemisch wurde auf eine Silicasäule (20 g) aufgetragen, wobei mit Dichlormethan-Methanol (20 : 1-5 : 1) eluiert wurde, um einen farblosen Feststoff zu ergeben, der aus Methanol (2 ml) umkristallisiert wurde, um die Titelverbindung als farblose Kristalle (20 mg) zu ergeben.

Massenspektrum m/z 457 (MH⁺)

LCMS Rt = 3,62 min.

Beispiel 6

N-Cyclopentyl-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin

[0112] Eine Lösung aus Cyclopentyl-{9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-amin (100 mg) in Trifluoressigsäure (2 ml) bei -10°C unter Stickstoff wurde mit Wasser (0,2 ml) behandelt und das Gemisch 4 h lang bei -10° bis 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei 20°C im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak (10 : 8 : 1) behandelt und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Silica (15 g) gereinigt. Elution mit Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak (100 : 8 : 1) gab die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff (60 mg). Schmp. $74-6^{\circ}\text{C}$.
 DC SiO_2 Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak (100 : 8 : 1) $R_f = 0,29$
 Massenspektrum $m/z - 418 (\text{MH}^+)$

Beispiel 7

N-(Tetrahydro-pyrayl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin

[0113] Eine Lösung aus {9-[2,2-Dimethyl-6R-(2,2,2-trifluor-ethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin (90 mg) in Trifluoressigsäure (2 ml) unter Stickstoff bei -10°C wurde mit Wasser (0,2 ml) behandelt und das Gemisch bei -10°C bis 0°C 4 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über Silica bei 20°C gereinigt, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (15 g). Elution mit Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak (75 : 8 : 1) gab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (69 mg). Schmp. $80-2^{\circ}\text{C}$.
 DC Silica Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak (75 : 8 : 1) $R_f = 0,2$

Beispiel 8

N-(2R-Hydroxy-cyclopent-(R)-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin

[0114] (2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlor-purin-9-yl)-5-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetrahydro-furan-3,4-diol (150 mg) in Isopropanol (5 ml) unter Stickstoff wurde mit (1R,2R)-2-Amino-cyclopentanol (82 mg) und Diisopropylethylamin (0,28 ml, 210 mg) behandelt, und das Gemisch wurde 18 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft, um einen Rückstand zu geben, der durch Chromatographie über Silica (30 g) gereinigt wurde. Elution mit Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak (100 : 10 : 1) gab die Titelverbindung als einen beigen Feststoff (116 mg). Schmp. $164-6^{\circ}\text{C}$.
 DC SiO_2 Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak (100 : 10 : 1) $R_f = 0,32$

Beispiel 9

N-(4-Fluor-phenyl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin

[0115] (2R,3R,4S,SR)-2-(6-Chlor-purin-9-yl)-5-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetrahydro-furan-3,4-diol (125 mg) in Isopropanol (5 ml) unter Stickstoff wurde mit 4-Fluoranilin (0,08 ml, 90 mg) und Diisopropylethylamin (0,28 ml, 210 mg) behandelt, und das Gemisch wurde 24 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Kühlen auf 22°C wurde das Gemisch filtriert, der Filterkuchen mit Isopropanol (2 ml) und Ether (15 ml) gewaschen und der Feststoff im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (70 mg) zu geben, Schmp. $214-5^{\circ}\text{C}$.
 DC Silica (Dichlormethan : Ethanol : Ammoniak 100 : 10 : 1) $R_f = 0,36$

Beispiel 10

5'-O-(3-Fluor-propyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-adenosin

[0116] {9-[6R-(3-Fluor-propoxymethyl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin (79 mg) wurde in eiskalter Trifluoressigsäure (0,8 ml) gelöst, mit Wasser (0,08 ml) behandelt, dann 1 h lang bei $0-5^{\circ}\text{C}$ gerührt. Der Überschuss an Trifluoressigsäure wurde unter Vakuum

bei 30°C entfernt, und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie auf einer Silicasäule (10 g) mit Dichlormethan: Methanol : Ammoniak (94 : 6 : 1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum (52 mg) zu geben.

Massenspektrum m/z 412 (MH^+)

DC Silica (Dichlormethan : Methanol : Ammoniak 94 : 6 : 1) $R_f = 0,14$

Beispiel 11

2-Chlor-5'-O-(3-fluor-propyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-adenosin

[0117] Eine Lösung aus {2-Chlor-9-[6R-(3-fluor-propoxymethyl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR) -furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)amin (50 mg) in Trifluoressigsäure (0,5 ml) bei 0°C wurde mit Wasser (0,05 ml) behandelt und das Reaktionsgemisch wurde 30 min lang bei 0°C gerührt. Der Überschuss an Trifluoressigsäure wurde im Vakuum bei 30°C entfernt, und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Silica (10 g) mit Dichlormethan : Methanol : Ammoniak (94 : 6 : 1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Schaum (32 mg) zu geben.

DC Silica (Dichlormethan : Methanol : Ammoniak 94 : 6 : 1) $R_f = 0,18$

Massenspektrum $m/z = 446$ (MH^+)

[0118] Durch analoge Methoden wurden folgende Beispiele hergestellt:

Beispiel 12 N-(2S-Fluor-cyclopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 6

Massenspektrum m/z 422 (MH^+)

HPLC $R_f = 19,24$ min

Beispiel 13 N-(Tetrahydro-thiopryran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 6

Massenspektrum m/z 436 (MH^+)

HPLC $R_f = 17,61$ min

Beispiel 14 N-(3,4-Difluor-phenyl-5'-O-trifluormethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 6

Massenspektrum m/z 448 (MH^+)

HPLC $R_f = 25,44$ min

Beispiel 15 N-(3-Fluoro-phenyl-5'-O-trifluonnethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 6

Massenspektrum m/z 430 (MH^+)

HPLC $R_f = 24,65$ min

Beispiel 16 N-(1,1-Dioxo-hexahydro-1,δ,6-thiopryran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

LC/MS

$R_f = 3,62$ min

Massenspektrum m/z 468 (MH^+)

Beispiel 17 N-tert-Butyl-5'-O-trifluormethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

LC/MS

$R_f = 4,12$ min

Massenspektrum m/z 392 (MH^+)

Beispiel 18 4-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

Massenspektrum m/z 491 (MH⁺)

NMR δ (CDCl₃) 8,25 (1Hs, CH [heterocyclisch]), 8,15 (1Hs, CH [heterocyclisch]), 6,05 (1Hd, CH), 4,7 (1Hm, CH), 4,0–4,5 (9Hm, 5 × CH + 2 × CH₂), 3,1 (2H brt, CH₂), 2,08 (2H brd, 2 × CH), 1,55 (2H brq, 2 × CH), und 1,28 (3Ht, CH₃).

Beispiel 19 N-(2S-Hydroxy-cyclopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

LC/MS

R_f = 3,71 min

Massenspektrum m/z 420 (MH⁺)

Beispiel 20 N-(rel-2,3-Dihydroxy-propyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

LC/MS

R_f = 3,43 min

Massenspektrum m/z 410 (MH⁺)

Beispiel 21 N-(Tetrahydro-furan-3R-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

LC/MS

R_f = 3,62 min

Massenspektrum m/z 406 (MH⁺)

Beispiel 22 N-(Tetrahydro-furan-3S-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

LC/MS

R_f = 3,62 min

Massenspektrum m/z 406 (MH⁺)

Beispiel 23 N-{2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydrofuran-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethyl}-acetamid

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

LC/MS

R_f = 3,53 min

Massenspektrum m/z 421 (MH⁺)

Beispiel 24

4-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-2-methyl-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester

hergestellt aus Zwischenprodukt 5

LC/MS

R_f = 3,97 min

Massenspektrum m/z 505 (MH⁺)

Beispiel 25 2-Methyl N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

LC/MS

R_f = 3,72 min

Massenspektrum m/z 434 (MH⁺)

Beispiel 26 N-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

[0119] Essigsäure-4R-acetoxy-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-3R-yl-ester (0,16 g), 2-Chlor-4-fluoranilin (0,26 ml), Palladiumacetat (8 mg), R-BINAP (R-(+)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) (33 mg) und Cäsiumcarbonat (0,16 g) in 1,2 ml Toluol wurden in einem Reakti-Fläschchen 16 h lang bei 85–91°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (20 ml) abgeschreckt und mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Silica (8 g Biotagesäule), wobei mit Cyclohexan-Ethylacetat (9 : 1 -6 : 4) eluiert wurde, gereinigt, um ein klares Öl zu geben, das in 1 ml Methanol gelöst, auf 0–5 °C gekühlt und mit t-Butylamin (0,05 ml) behandelt wurde. Das Gemisch wurde 1 h lang bei dieser Temperatur gehalten und zur Trockene im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung (67 mg) als einen weißen Feststoff zu geben.

LC/MS

R_f = 3,04 min

Massenspektrum m/z 464 (MH⁺), 466 (MH⁺ + 2)

Beispiel 27 N-(4-Chlor-2-fluor-phenyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin

[0120] hergestellt aus Zwischenprodukt 5 durch ein zu Beispiel 26 analoges Verfahren

LC/MS

R_f = 3,16 min

Massenspektrum m/z 464 (MH⁺), 466 (MH⁺ + 2)

Reportergenexperimente

Ergebnisse

[0121] Agonistenaktivität wurde in Eizellen des Chinesischen Hamsters (CHO) gemessen, welche die CRE/SPAP/HYG (CRE = cyclisches AMP Response Element; HYG = hygromycin Resistenz; SPAP = sezernierte plazentale alkalische Phosphatase) Reportergenelemente enthalten, die auf Stimulierung von cAMP Spiegeln SPAP herstellten. Eine Zelllinie wurde verwendet, die neben den vorstehenden Elementen stabil mit entweder dem humanen Adenosin A1-Rezeptor oder dem humanen Adenosin A3-Rezeptor transfiziert wurde. Die Zellen wurden in 96-Well Platten in Kulturmedium ausplattiert und bei 37°C 1 h lang inkubiert. Zur Messung der Stärke wurden die Agonisten in die geeigneten Wells bei einem Konzentrationsbereich von etwas 10⁻¹⁰–10⁻⁵ M gegeben. 15 min später wurden die cAMP Spiegel durch Zugabe einer maximalen Konzentration an Forskolin stimuliert. Alle Zellen wurden dann weiter 5 Stunden lange bei 37°C inkubiert und auf Raumtemperatur gekühlt, nach dem ein Substrat für die Phosphatase (para-Nitrophenolphosphat, pNPP), das durch SPAP in ein farbiges Reagens umgewandelt wird) dann zugegeben wurde und die 96-Well Platten wurden in einem Plattenleser abgelesen. Aus diesen Ablesungen kann die Konzentrationsabhängigkeit der Inhibierung durch den Agonisten für eine forskolinstimulierte SPAP-Produktion berechnet werden. Einer der Agonisten, der auf jeder 96-Well Platte getestet wurde, war der nicht selektive Standard-Agonist N-Ethylcarboxymidoadenosin (NECA), und die Stärke von allen Testagonisten wurden relativ zu dem NECA Standard ausgedrückt.

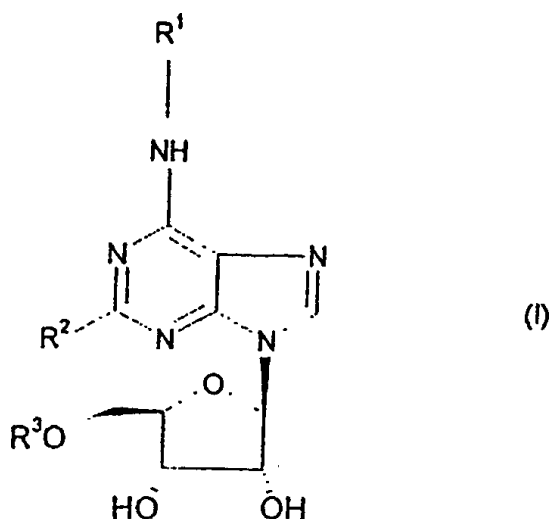
[0122] (ECR = äquivalentes Konzentrationsverhältnis zu NECA = 1)

Tabelle 1
 Biologische Daten A1, A3 Rezeptor, Rezeptorgen Assay ECR

Beispiele	A1	A3
1	8,40	>129
2	185,5	-
3	5,60	143,5
4	80,7	81,6
5	33,2	>212
6	8,70	7,7
7	-	-
8	239,40	-
9	298	19,7
10	-	-
11	-	-
12	1,87	>226
13	11,1	>276
14	20,50	197,3
15	23,2	-
16	79,5	>207
17	138,8	>207
18	5,32	>202
19	12,10	>150
20	24,10	284,5
21	10,90	>175
22	10,40	>63
23	12,52	>175
24	51,70	>134
25	32	-

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



wobei R^2 einen C_{1-3} -Alkylrest, ein Halogen- oder Wasserstoffatom bedeutet;

R^3 einen fluorierten, linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

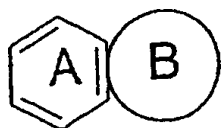
R^1 einen Rest bedeutet, ausgewählt aus:

(1) einem $-(Alk)_n(C_{3-7})$ -Cycloalkylrest, einschließlich überbrückten Cycloalkylresten, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus einer OH-Gruppe, einem Halogenatom und einem $-(C_{1-3})$ -Alkoxyrest, substituiert ist, wobei (Alk) einen C_{1-3} -Alkylrest bedeutet, und n 0 oder 1 bedeutet;

(2) einem aliphatischen, heterocyclischen Rest 4- bis 6-gliedriger Ringe, welche mindestens ein aus O, N und S ausgewähltes Heteroatom enthalten, und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus einem $-(C_{1-3})$ -Alkyl-, $-CO_2-(C_{1-4})$ -Alkyl-, $-CO(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-S(=O)_n-(C_{1-3}-Alkyl)$ rest, einem Rest $-CON-R^aR^b$ (wobei R^a und R^b unabhängig H oder einen C_{1-3} -Alkylrest bedeuten) und $=O$ substituiert sind, wobei, sofern ein Schwefelatom in dem heterocyclischen Ring vorliegt, der Schwefel gegebenenfalls mit $(=O)_n$ substituiert ist, wobei n 1 oder 2 ist;

(3) einem linearen oder verzweigten C_{1-12} -Alkylrest, welcher gegebenenfalls einen oder mehrere Reste O, $S(=O)_n$ (wobei n 0, 1 oder 2 ist) oder N einschließt, welche innerhalb der Alkylkette substituiert sind, wobei die Alkylkette mit einem oder mehreren der nachstehenden Reste substituiert ist: einer Phenylgruppe, einem Halogenatom, einer Hydroxygruppe oder einem Rest NR^aR^b , wobei R^a und R^b beide einen C_{1-3} -Alkylrest oder ein Wasserstoffatom bedeuten;

(4) einem kondensierten, bicyclischen, aromatischen Ring



wobei B einen 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest bedeutet, welcher eines oder mehrere Atome O, N oder S enthält, wobei der bicyclische Ring an das Stickstoffatom der Formel (I) über ein Ringatom des Rings A gebunden ist, und Ring B gegebenenfalls mit $-CO_2-(C_{1-3}-Alkyl)$ substituiert ist;

(5) einem Phenylrest, welcher gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus: $-Halogen$, $-SO_3H$, $-(Alk)_nOH$, $-(Alk)_n$ -cyano, $-(O)_n-(C_{1-6})$ -Alkyl (gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert), $-(Alk)_n$ -nitro, $-(O)_m-(Alk)_n-CO_2R^c$, $-(Alk)_n-CONR^cR^d$, $-(Alk)_nOR^c$, $-(Alk)_n-COR^c$, $-(Alk)_nSOR^e$, $-(Alk)_n-SO_2R^e$, $-(Alk)_n-SO_2NR^cR^d$, $-(Alk)_nOR^c$, $-(Alk)_n-(CO)_m-NHSO_2R^e$, $-(Alk)_n-NHCOR^c$ und $-(Alk)_n-NR^cR^d$ wobei m und n 0 oder 1 sind, und Alk einen C_{1-6} -Alkyl- oder C_{2-6} -Alkenylrest bedeutet; und

(6) einem mit einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest substituierten Phenylrest, wobei der heterocyclische, aromatische Rest gegebenenfalls mit C_{1-3} -Alkyl oder NR^cR^d substituiert ist;

R^c und R^d jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder einen C_{1-3} -Alkylrest bedeuten, oder, als Teil eines Restes NR^cR^d , R^c und R^d zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls andere Heteroatome enthält, wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls weiterhin mit einem oder mehreren C_{1-3} -Alkylresten substituiert sein kann;

R^e einen C_{1-3} -Alkylrest bedeutet;

und Salze und Solvate davon, insbesondere physiologisch verträgliche Solvate und Salze davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R^3 einen C_{1-3} -Fluoralkylrest bedeutet.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei R^3 einen Fluormethylrest bedeutet.
4. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R^3 eine Trifluormethylgruppe bedeutet.
5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^2 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Halogenatom bedeutet.
6. Verbindung gemäß Anspruch 5, wobei R^2 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Chloratom bedeutet.
7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^1 einen Rest $(Alk)_n-C_{3-6}$ -cycloalkyl bedeutet, wobei n 0 oder 1 ist, und der Cycloalkylrest entweder mit mindestens einem Substituenten, ausgewählt aus einem Halogenatom oder einer OH-Gruppe substituiert ist, oder unsubstituiert ist.
8. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei n Null bedeutet.
9. Verbindung gemäß Anspruch 8, wobei der Cycloalkylrest durch eine OH-Gruppe oder ein Fluoratom monosubstituiert ist.
10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei der Cycloalkylring 5 Kohlenstoffglieder aufweist.
11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^1 einen substituierten oder unsubstituierten aliphatischen heterocyclischen Rest bedeutet, wobei der Substituent ausgewählt ist aus den Resten $-(CO_2)-(C_{1-4})$ -Alkyl, $-CO-(C_{1-3})$ -Alkyl, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ -Alkyl und $CONR^aR^b$, wobei R^a und R^b wie vorstehend definiert sind, und, falls es ein Heteroatom S in dem Ring gibt, das Heteroatom gegebenenfalls durch $(=O)_n$ substituiert sein kann, wobei n 0, 1 oder 2 ist.
12. Verbindung gemäß Anspruch 11, wobei der heterocyclische Ring unsubstituiert ist, oder die Substituenten $-(CO_2)-(C_{1-4})$ -Alkyl aufweist, oder, falls das Heteroatom S ist, der Substituent $(=O)_n$ an das heterocyclische S-Atom gebunden ist.
13. Verbindung gemäß Anspruch 12, wobei das Schwefelheteroatom unsubstituiert ist.
14. Verbindung gemäß Anspruch 11, wobei der aliphatische, heterocyclische Rest unsubstituiert ist, oder, falls der Substituent $-(CO_2)-(C_{1-4})$ -Alkyl ist, das Heteroatom N ist, und der Substituent direkt an das Ringstickstoffatom gebunden ist.
15. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 15, wobei der heterocyclische Ring 5-oder 6-gliedrig ist, und stärker bevorzugt ein Heteroatom O, N oder S enthält.
16. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, welcher gegebenenfalls mit mindestens einem Rest $S(=O)_n$, wobei n 0, 1 ist, und/oder N in der Kette substituiert ist.
17. Verbindung gemäß Anspruch 16, wobei, falls ein Rest $S(=O)_n$ in der Kette vorliegt, n 1 oder 2 ist.
18. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei der Alkylrest unsubstituiert oder durch mindestens eine OH-Gruppe substituiert sein kann.
19. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^1 einen mit einem oder mehreren aus einer OH-Gruppe und einem Halogenatom ausgewählten Substituenten substituierten Phenylrest bedeutet.
20. Verbindung gemäß Anspruch 19, wobei der Phenylrest in den 2,4-Positionen disubstituiert ist.
21. Verbindung gemäß Anspruch 20, wobei beide Substituenten Halogenatome sind.
22. Verbindung gemäß Anspruch 21, wobei der 2-Substituent ein Fluoratom ist, und der 4-Substituent ein Chloratom ist.

23. Verbindung gemäß Anspruch 1, nämlich

N-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(2S-Fluor-cyclopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(Tetrahydro-thiopyran-4-yl)-5'-O-trifluorinethyl-adenosin,
 N-(3,4-Difluor-phenyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(3-Fluor-phenyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(exo-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(1,1-Dioxo-hexahydro-1. δ .6-thiopyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-tert-Butyl-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 4-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluorinethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester,
 N-(2S-Hydroxy-cyclopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(rel-2,3-Dihydroxy-propyl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(Tetrahydro-furan-3R-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-(Tetrahydro-furan-3S-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 N-{2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethyl}-acetamid,
 5'-O-Trifluorinethyl-adenosin,
 2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethansulfonsäuremethylester,
 4-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydro-furan-2R-yl)-2-methyl-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-carbonsäureethylester,
 2-Methyl-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl-adenosin,
 5'-O-(3-Fluor-propyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-adenosin,
 2-Chlor-5'-O-(3-fluor-propyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-adenosin,
 N-Cyclopentyl-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin,
 N-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin,
 N-(2R-Hydroxy-cyclopent-(R)-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin oder
 N-(4-Fluor-phenyl)-5'-O-(2,2,2-trifluor-ethyl)-adenosin.

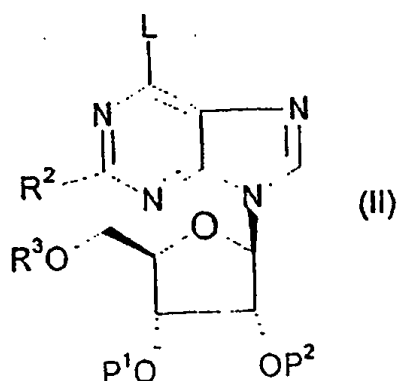
24. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, welche wenig oder keine Aktivität am A3-Rezeptor aufweist.

25. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Verwendung in der Therapie.

26. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Exzipienten.

27. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten, der an einem Zustand leidet, bei dem die Verringerung der Konzentration freier Fettsäuren im Plasma oder eine Reduzierung der Herzfrequenz vorteilhaft ist, oder wobei der Patient an ischaemischer Herzerkrankung, peripherer Gefäßerkrankung oder Schlaganfall leidet oder dafür anfällig ist, oder wobei der Patient an Schmerz, einer ZNS-Störung oder Atemstillstand im Schlaf leidet.

28. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, wobei das Verfahren die Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



wobei L eine Abgangsgruppe bedeutet, P¹ und P² ein Wasserstoffatom oder eine geeignete Schutzgruppe be-

deuten, und R^1 , R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind; mit einer Verbindung R^1NH_2 oder einem Salz davon unter basischen Bedingungen umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen