



## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

|      |                       |      |          |      |          |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | AP C 07 D / 308 972 3 | (22) | 12.11.87 | (44) | 29.11.89 |
| (31) | 931327                | (32) | 14.11.86 | (33) | CH       |

|      |                                                                       |
|------|-----------------------------------------------------------------------|
| (71) | siehe (73)                                                            |
| (72) | Chen, Jen, CN; Hutchison, Alan J., US                                 |
| (73) | CIBA GEIGY AG, 4000 Basel, CH                                         |
| (74) | Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD |

## (54) Verfahren zur Herstellung von N9-Cyclopentylsubstituierten Adeninderivaten

(55) Verfahren, Herstellung, N9-Cyclopentyl-substituierte Adeninderivate, Adenosinrezeptorliganden, Adenosinrezeptorantagonisten, therapeutisch

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von bestimmten funktionalisierten

N9-Cyclopentyl-substituierten Adeninderivaten als

Adenosinrezeptorliganden, die als

Adenosinrezeptorantagonisten bei Säugetieren eingesetzt werden können. Die Aufgabe der Erfindung besteht darin,

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, die als

Adenosinrezeptorantagonisten verwendbar sind,

bereitzustellen. Erfindungsgemäß werden Verfahren zur Herstellung von N9-Cyclopentyl-substituierten

Adeninderivaten der Formel (I) bereitgestellt, worin di

Substituenten die in der Beschreibung angegebene

Bedeutung aufweisen, indem beispielsweise eine

Verbindung der Formel III (siehe Formelblatt) mit einer

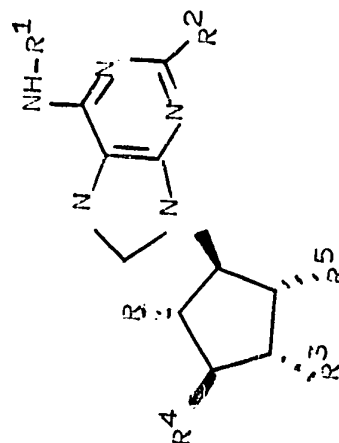
Verbindung der Formel IV (siehe Formelblatt) kondensiert

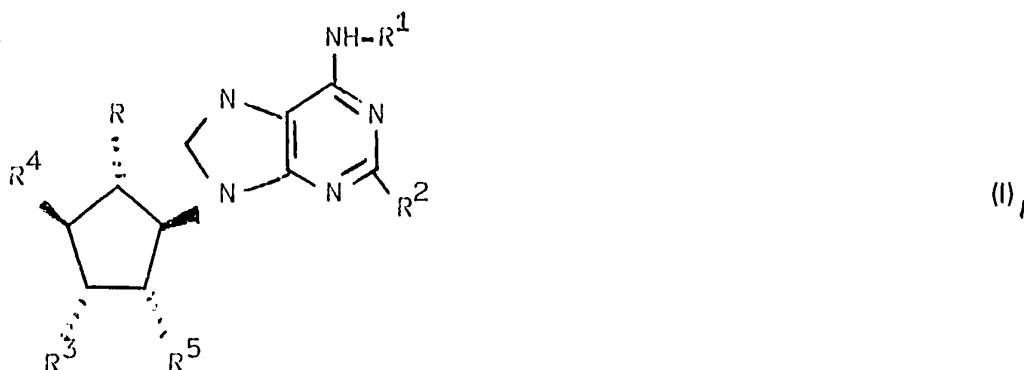
wird, in Anwesenheit einer starken Base und

erforderlichenfalls Abtrennen von erhaltenen Isomeren.

Formel (I)

(I)



**Patentansprüche:****1. Verfahren zur Herstellung von N9-Cyclopentyl-substituierten Adeninderivaten der Formel I**

worin R, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Hydroxy darstellen, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> Hydroxy darstellt;

R<sup>1</sup> ist Wasserstoff, Niederalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl, Hydroxyniederalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylniederalkyl, 2-Norbornyl, 2-Norbornylniederalkyl, Aryl, Arylniederalkyl, Aryl-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, 9-Fluorenyl oder 9-Fluorenylniederalkyl; oder R<sup>1</sup> ist ein bicyclischer, benzo-kondensierter, 5- oder 6gliedriger, carbocyclischer Rest oder ein benzokondensierter, 5- oder 6gliedriger, gesättigter, heterocyclischer Rest, der zwei unter Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält, direkt an den kondensierten Benzenring gebunden, wobei beliebige der bicyclischen Reste gegebenenfalls am Benzoteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiert sein können; R<sup>2</sup> ist Wasserstoff, Halogen, -SR<sup>1</sup> oder -N(R<sup>9</sup>)R<sup>1</sup>, worin jeweils R<sup>1</sup> die vorher genannte Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß R<sup>1</sup> in -SR<sup>1</sup> nicht Wasserstoff darstellt; R<sup>9</sup> ist Wasserstoff oder Niederalkyl; R<sup>4</sup> ist Hydroxymethyl mit der Maßgabe, daß R<sup>2</sup> nicht Wasserstoff oder -NHR<sup>1</sup> ist, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, oder R<sup>4</sup> ist Niederalkoxymethyl, Niederalkylthiomethyl oder -CONHR<sup>6</sup>, worin R<sup>6</sup> Niederalkyl, Arylniederalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder Hydroxyniederalkyl darstellt, sowie von dessen pharmazeutisch annehmbaren Esterderivaten, worin freie Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters verestert sind, sowie von dessen Salzen, **gekennzeichnet durch**

- a) für Verbindungen der Formel I, worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß einer der Reste R oder R<sup>5</sup> Hydroxy darstellt, Kondensieren einer Verbindung der Formel III (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben genannte Bedeutung aufweisen, mit einer Verbindung der Formel IV (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben genannte Bedeutung haben, in Anwesenheit einer starken Base, und erforderlichenfalls Abtrennen von erhaltenen Isomeren; oder
- b) für Verbindungen der Formel I, worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben genannte Bedeutung aufweisen, Kondensieren einer Verbindung der Formel V (Formel siehe Formelblatt), worin X eine Abgangsgruppe darstellt; R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die gerade oben genannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel VIa (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung hat; oder
- c) für Verbindungen der Formel I, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung -SR<sup>1</sup> oder -N(R<sup>9</sup>)R<sup>1</sup> hat, Kondensieren einer Verbindung der Formel VII (Formel siehe Formelblatt), worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben genannte Bedeutung aufweisen und X eine Abgangsgruppe darstellt, mit entweder einer Verbindung der Formel VIa, worin R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung hat; oder mit einer Verbindung der Formel VIb (Formel siehe Formelblatt) oder einem reaktiven Alkalimetallsalzderivat davon, worin R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung hat; oder mit einer Verbindung der Formel VIc (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>1</sup> und R<sup>9</sup> die oben genannte Bedeutung haben; oder
- d) für Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> die Bedeutung -CONHR<sup>6</sup> wie oben definiert hat, Oxidieren einer entsprechenden Verbindung der Formel I, worin R<sup>4</sup> Hydroxymethyl darstellt und worin andere Hydroxygruppen in geschützter Form vorliegen, und Derivatisieren der auf diese Weise erhaltenen Carbonsäure zu einer Verbindung der Formel I, worin R<sup>4</sup> die Bedeutung -CONHR<sup>6</sup> hat; oder

- e) für Verbindungen der Formel I, worin  $R^4$  Niederalkylthiomethyl darstellt, Kondensieren einer Verbindung der Formel I, worin  $R^4$  Hydroxymethyl ist mit einem Di-Niederalkyldisulfid in Anwesenheit eines Triniederalkylphosphins oder Umwandeln einer Verbindung der Formel I, worin  $R^4$  Hydroxymethyl ist, zu einem reaktiven veresterten Derivat davon, und Umsetzen desselben mit einem Niederalkylmercaptan oder einem reaktiven Alkalimetallsalzderivat davon; oder
- f) für Verbindungen der Formel I, worin  $R^2$  die Bedeutung  $-SR^1$  hat, Umsetzen einer Verbindung der Formel VII, worin X die Bedeutung  $-SH$  hat und worin R,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben genannte Bedeutung haben, mit einem elektrophilen Reagens entsprechend dem Rest  $R^1$ ; und, falls weiterhin in einem der oben genannten Verfahren erforderlich, vorübergehendes Schützen beliebiger behindernder reaktiver Gruppen in den Ausgangsmaterialien sowie anschließendes Entfernen der Schutzgruppen, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten; und erforderlichenfalls Umwandeln der erhaltenen Verbindung der Formel I in eine andere erfindungsgemäße Verbindung, und gewünschtenfalls Umwandeln einer erhaltenen freien Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz, und erforderlichenfalls Auftrennen eines erhaltenen Isomerengemisches oder Racemates in die einzelnen Isomeren oder Racemate, und erforderlichenfalls Aufspalten eines Racemates in die optischen Antipoden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R und  $R^3$  Wasserstoff oder Hydroxy darstellen;  $R^5$  ist Hydroxy;  $R^1$  ist Wasserstoff oder Niederalkyl; oder  $R^1$  ist Aryl oder Arylniederalkyl, worin Aryl Thienyl, Pyridyl, Naphthyl, Phenyl oder Phenyl substituiert durch Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Niederalkyl oder durch einen Substituenten  $-W-Z$  ist, worin W eine Direktbindung ist, Niederalkylen oder Oxyniederalkylen, und Z ist Cyan, Carboxy, Carboxy derivatisiert in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters oder Carboxy derivatisiert in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Amids; oder  $R^1$  ist ein Substituent der Formel B (Formel siehe Formelblatt), worin A Methylen, Sauerstoff oder Schwefel ist, m ist Null oder Eins und  $R^a$  ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen;  $R^2$  ist Wasserstoff, Halogen,  $-SR^1$  oder  $-N(R^9)R^1$ , worin  $R^1$  die hier oben genannte Bedeutung hat, mit der Ausnahme, daß  $R^1$  in  $SR^1$  nicht Wasserstoff ist;  $R^9$  ist Wasserstoff oder Niederalkyl;  $R^4$  ist Hydroxymethyl mit der Maßgabe, daß  $R^2$  weder Wasserstoff noch  $-NHR^1$  ist, worin  $R^1$  Wasserstoff oder Niederalkyl ist; oder  $R^4$  ist Niederalkoxymethyl, Niederalkylthiomethyl oder  $-CONHR^6$ , worin  $R^6$  Niederalkyl, Arylniederalkyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl oder Hydroxyniederalkyl ist; sowie pharmazeutisch annehmbare Esterderivate davon, in denen eine oder mehrere freie Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters verestert sind; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.
  3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^4$  die Bedeutung  $-CONHR^6$  hat.
  4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^4$  Hydroxymethyl ist.
  5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel II (Formel siehe Formelblatt) herstellt, worin  $R^2$  Wasserstoff, Halogen,  $SR^1$  oder  $N(R^9)R^1$  ist;  $R^1$  ist Aryl oder Arylniederalkyl, worin Aryl Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder Phenyl substituiert durch Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Niederalkyl oder durch einen Substituenten  $-W-Z$ , ist, worin W eine Direktbindung, Niederalkylen oder Oxyniederalkylen ist und Z Cyan, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl darstellt; oder  $R^1$  ist ein Substituent der Formel B' (Formel siehe Formelblatt), worin A eine Direktbindung, Methylen, Sauerstoff oder Schwefel ist und  $R^a$  Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen bedeutet;  $R^3$  ist Wasserstoff oder Hydroxy; und  $R^6$  ist Niederalkyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl oder Hydroxyniederalkyl;  $R^9$  ist Wasserstoff oder Niederalkyl; sowie pharmazeutisch annehmbare Arzneimittel-Esterderivate davon, in denen freie Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters verestert sind; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.
  6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^2$  Wasserstoff, Chlor oder  $N(R^9)R^1$  ist;  $R^a$  ist Wasserstoff;  $R^1$  ist Hydroxy;  $R^6$  ist Niederalkyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl oder Hydroxyniederalkyl; und  $R^1$ ,  $R^9$  und A weisen die in Anspruch 5 genannte Bedeutung auf; sowie pharmazeutisch annehmbare Arzneimittel-Esterderivate davon, in denen freie Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters verestert sind; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.
  7. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel IIa (Formel siehe Formelblatt) herstellt, worin  $R^2$  Wasserstoff, Chlor,  $N(R^9)-(CH_2)_n-C_6-$  oder  $C_6$ -Cycloalkyl oder  $-N(R^9)-(CH_2)_n-Ar$  ist, worin n Null oder die ganzen Zahlen 1, 2 oder 3 bedeutet,

- $R^9$  die Bedeutung  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl hat und Ar ist 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Phenyl oder Phenyl substituiert durch Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Niederalkyl oder durch einen Substituenten  $-W-Z$  substituiert, worin W eine Direktbindung geradkettiges  $C_1$ - $C_4$ -Alkyls oder Oxy- $C_1$ - $C_3$ -Alkyls ist und Z stellt Cyan, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl dar;  $R^6$  ist  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Cyclopropyl, oder Hydroxy- $C_2$ - $C_4$ -alkyl;  $R^7$  und  $R^8$  sind Wasserstoff, Niederalkanoyl, Niederalkoxy-niederalkanoyl, Aroyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederalkylcarbamoyl; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^2$  Wasserstoff, Chlor,  $NH-CH_2CH_2$ -cyclohexyl,  $N(CH_3)-CH_2CH_2$ -cyclohexyl,  $N(CH_3)-CH_2CH_2$ -Ar oder  $-NH-CH_2CH_2$ -Ar ist, worin Ar die Bedeutung 2- oder 3-Pyridyl, Phenyl oder Phenyl monosubstituiert durch einen Substituenten  $-CH_2CH_2-Z$  hat, worin Z Cyan, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederalkylcarbamoyl ist;  $R^6$  ist Ethyl oder Hydroxyethyl;  $R^7$  und  $R^8$  sind Wasserstoff, Niederalkanoyl oder Niederalkoxy- $C_2$ - $C_4$ -alkanoyl; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.
  9. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^2$  Wasserstoff, 2-Phenylethylamino, 2-(p-Carboxyethylphenyl)ethyl-amino oder 2-(2-Pyridyl)ethylamino;  $R^6$  ist Ethyl;  $R^7$  und  $R^8$  sind Wasserstoff; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon darstellen.
  10. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel II b (Formel siehe Formelblatt) herstellt, worin  $R^6$  Ethyl ist;  $R^7$  und  $R^8$  sind Wasserstoff oder Niederalkanoyl;  $R^9$  ist Wasserstoff oder Methyl;  $R^{10}$  ist Wasserstoff oder Methyl;  $R^{11}$  ist Cyclohexyl, Pyridyl, Phenyl oder Phenyl monosubstituiert durch Halogen, Niederalkoxy oder  $-CH_2CH_2-Z$ , worin Z Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl darstellt; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.
  11. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-4-beta-(9-adenyl)-cyclopentan-1-beta-N-ethyl-carboxamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
  12. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-4-beta-[2-(p-(2-carboxyethyl)-phenethylamino)-9-adenyl]-cyclopentan-1-beta-N-ethylcarboxamid, insbesondere dessen linksdrehende Antipode, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
  13. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-4-beta-[2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl]-cyclopentan-1-beta-N-ethylcarboxamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
  14. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-1-beta-hydroxymethyl-4-beta-[2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl]cyclopentan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
  15. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-4-beta-[2-(2-cyclohexylethylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1-beta-N-ethylcarboxamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
  16. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß alle Symbole die in diesem Anspruch genannte Bedeutung haben mit der Ausnahme, daß  $R^1$  nicht  $C_3$ - $C_7$ -Alkenyl und Hydroxyniederalkyl ist und wobei  $R^9$  ausschließlich Wasserstoff bezeichnet.
  17. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß alle Symbole die in diesem Anspruch genannte Bedeutung haben mit der Ausnahme, daß  $R^1$  nicht Aryl ist und wobei  $R^9$  ausschließlich Wasserstoff bezeichnet.
  18. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß alle Symbole die in diesem Anspruch genannte Bedeutung haben mit der Ausnahme, daß  $R^1$  nicht Aryl ist und  $R^9$  ausschließlich Wasserstoff bezeichnet.
  19. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß alle Symbole die in diesem Anspruch genannte Bedeutung haben mit der Ausnahme, daß  $R^2$  Wasserstoff, Chlor oder  $NH(CH_2)_n$ -Ar darstellt, worin n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist.
  20. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß alle Symbole die in diesem Anspruch genannte Bedeutung haben mit der Ausnahme, daß  $R^2$  Wasserstoff, Chlor oder  $NHCH_2CH_2$ Ar darstellt.

Hierzu 3 Seiten Formeln

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von bestimmten funktionalisierten N9-Cyclopentyl-substituierten Adeninderivaten als Adenosinrezeptorliganden, deren pharmazeutische Zusammensetzungen sowie deren Einsatz bei Säugetieren als therapeutisch wirksame Adenosinrezeptorantagonisten.

## Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind strukturell mit dem Naturstoff Aristeromycin verwandt, der z. B. in J. Org. Chem. 51, 1287–1293 (1986) genannt ist sowie in darin genannten Publikationen, und der in der Literatur als carbocyclisches Analog von Adenosin gekennzeichnet ist.

## Ziel der Erfindung

Mit der Verbindung werden Verfahren zur Herstellung von N9-Cyclopentyl-substituierten Adeninderivaten zur Verfügung gestellt, die als Adenosin- insbesondere Adenosin-2 (A-2)-rezeptorliganden wirksam sind und somit als Adenosinrezeptorantagonisten bei Säugetieren, insbesondere als Adenosin-2 (A-2)-rezeptorantagonisten verwendbar sind.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung von Verbindungen bereitzustellen, die als Adenosinrezeptorantagonisten verwendbar sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirksam als Adenosin-, insbesondere Adenosin-2(A-2)-, -rezeptorliganden, die bei Säugetieren als Adenosinrezeptorantagonisten, insbesondere als Adenosin-2- (A-2)-rezeptorantagonisten verwendbar sind. Die genannten vorteilhaften Eigenschaften setzen die erfindungsgemäßen Verbindungen in die Lage, sie für die Behandlung von solchen Zuständen bei Säugetieren einzusetzen, die für die selektive Adenosinrezeptorstimulation verantwortlich sind, insbesondere für die Adenosin-2-rezeptorstimulation, z. B. cardiovaskuläre Zustände wie Hypertension, Thrombose und Arteriosklerose, auch für die des zentralen Nervensystems einschließlich psychotische Zustände wie Schizophrenie und Konvulsivstörungen wie Epilepsie.

Die Erfindung ist speziell auf die Verbindungen der Formel I gerichtet (Formel siehe Formelblatt), worin R, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig Wasserstoff oder Hydroxy sind, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R, R<sup>3</sup> oder R<sup>5</sup> Hydroxy ist; R<sup>1</sup> ist Wasserstoff, Niederalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl, Hydroxyniederalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-niederalkyl, 2-Norbornyl-, 2-Norbornyl-Niederalkyl, Aryl, Aryl-niederalkyl, Aryl-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl, 9-Fluorenyl- oder 9-Fluorenyl-niederalkyl; oder R<sup>1</sup> ist ein bicyclisch benzofusionierter 5- oder 6gliedriger gesättigter carbocyclischer Rest oder ein benzofusionierter 5- oder 6gliedriger gesättigter heterocyclischer Rest, der ein Heteroatom enthält, ausgewählt unter Sauerstoff und Schwefel, das direkt an den fusionierten Benzenring gebunden ist, wobei die bicyclischen Reste gegebenenfalls am Benzenteil durch Niederalkoxy oder Halogen substituiert sind;

R<sup>2</sup> ist Wasserstoff, Halogen, -SR<sup>1</sup> oder -N(R<sup>9</sup>)R<sup>1</sup>, worin R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß R<sup>1</sup> in -SR<sup>1</sup> nicht Wasserstoff ist; R<sup>9</sup> ist Wasserstoff oder Niederalkyl; R<sup>4</sup> ist Hydroxymethyl, mit der Maßgabe, daß R<sup>2</sup> nicht Wasserstoff oder -NHR<sup>1</sup> darstellt, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Alkyl darstellt; oder R<sup>4</sup> ist Niederalkoxymethyl, Niederalkylthiomethyl oder -CONHR<sup>6</sup>, worin R<sup>6</sup> Niederalkyl, Arylniederalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder Hydroxy-niederalkyl; pharmazeutisch annehmbare Esterderivate, davon, worin freie Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters verestert werden; sowie Salzen davon. Die Erfindung ist auch auf Verbindungen der Formel I gerichtet, worin alle Substituenten die bereits genannte Bedeutung haben, mit der Ausnahme, daß R<sup>1</sup> nicht C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl und Hydroxyniederalkyl ist und worin R<sup>9</sup> ausschließlich Wasserstoff darstellt. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R und R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Hydroxy ist; R<sup>5</sup> ist Hydroxy; R<sup>1</sup> ist Wasserstoff oder Niederalkyl; oder R<sup>1</sup> ist Aryl oder Aryl-niederalkyl, worin Aryl Thienyl, Pyridyl, Naphtyl, Phenyl oder Phenyl substituiert ist durch Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Niederalkyl oder durch einen Substituenten -W-Z darstellt, worin W eine Direktbindung, Niederalkylen oder Oxyniederalkylen ist und Z Cyan, Carboxy, in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters derivatisiertes Carboxy oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Amids derivatisierten Carboxy darstellt; oder R<sup>1</sup> stellt einen Substituenten der Formel B dar (Formel siehe Formelblatt) (B), worin A Methylen, Sauerstoff oder Schwefel darstellt, m ist null oder eins und R<sup>8</sup> ist Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen; R<sup>2</sup> ist Wasserstoff, Halogen, -SR<sup>1</sup> oder -N(R<sup>9</sup>)R<sup>1</sup>, worin R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung aufweist, mit der Ausnahme, daß R<sup>1</sup> in -SR<sup>1</sup> nicht Wasserstoff darstellt; R<sup>9</sup> ist Wasserstoff oder Niederalkyl;

R<sup>4</sup> ist Hydroxymethyl mit der Maßgabe, daß R<sup>2</sup> nicht Wasserstoff oder -NHR<sup>1</sup> ist, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Niederalkyl ist; oder R<sup>4</sup> ist Niederalkoxymethyl, Niederalkylthiomethyl oder -CONHR<sup>6</sup>, worin R<sup>6</sup> Niederalkyl, Aryl-niederalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder Hydroxy-niederalkyl ist; pharmazeutisch annehmbare Esterderivate davon, in denen eine oder mehrere freie Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters verestert sind; sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Die Erfindung ist auch auf jene Verbindungen der Formel I gerichtet, worin alle Substituenten die oben genannte als bevorzugt ausgewiesene Bedeutung aufweisen, mit der Ausnahme, daß R<sup>1</sup> nicht Aryl ist und worin R<sup>9</sup> ausschließlich Wasserstoff ist.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup>-CONHR<sup>6</sup> ist und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m und R<sup>8</sup> die obige Bedeutung haben; pharmazeutisch annehmbare Esterderivate davon wie oben definiert; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Eine weitere besondere Ausführungsform betrifft die Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> Hydroxymethyl darstellt, mit der Maßgabe, daß R<sup>2</sup> die zuvor angegebene Bedeutung hat.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel II (Formel siehe Formelblatt), worin  $R^2$  Wasserstoff, Halogen,  $SR^1$  oder  $N(R^9)R^1$  ist,  $R^1$  ist Aryl oder Aryl-niederalkyl, worin Aryl Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder Phenyl substituiert mit Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Niederalkyl oder durch einen Substituenten  $-\omega-Z$ , darstellt, worin  $\omega$  eine Direktbindung, Niederalkylen oder Oxy-Niederalkylen ist und Z Cyan, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-Niederalkylcarbamoyl ist; oder  $R^1$  ist ein Substituent der Formel B' (Formel siehe Formelblatt), worin A eine Direktbindung, Methylen, Schwefel oder Sauerstoff ist und  $R^8$  bedeutet Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, oder Halogen.;  $R^3$  ist Wasserstoff oder Hydroxy; und  $R^6$  bedeutet Niederalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder Hydroxy-Niederalkyl;  $R^9$  ist Wasserstoff oder Niederalkyl pharmazeutisch annehmbare, zu Arzneimitteln verarbeitbare Esterderivate davon, worin die freien Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters vorestern sind; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Die Erfindung ist auch auf jene Verbindungen der Formel II gerichtet, worin alle Substituenten die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit der Ausnahme, daß  $R^1$  nicht Aryl ist und worin  $R^9$  ausschließlich Wasserstoff darstellt.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel II, worin  $R^2$  Wasserstoff, Chlor oder  $N(R^9)R^1$  ist;  $R^1$  ist Wasserstoff;  $R^3$  ist Hydroxy;  $R^6$  ist Niederalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder Hydroxy-Niederalkyl; und  $R^1$ ,  $R^9$  und A haben die obengenannte Bedeutung; pharmazeutisch annehmbare, zu Arzneimitteln verarbeitbare Esterderivate davon, worin die freien Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters vorestern sind; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Weiterhin bevorzugt sind die Verbindungen der Formel IIa (Formel siehe Formelblatt), worin  $R^2$  Wasserstoff, Chlor,  $N(R^9)-(CH_2)_n-$   $C_5$ - oder  $C_6$ -Cycloalkyl oder  $-N(R^9)-(CH_2)_n-Ar$  darstellt, worin n Null oder die ganze Zahl 1, 2, oder 3 ist,  $R^9$  bedeutet  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl und Ar ist 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Phenyl oder Phenyl substituiert mit Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Niederalkyl oder durch einen Substituenten  $-\omega-Z$ , worin  $\omega$  eine Direktbindung ist, geradkettiges  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Oxy- $C_1$ - $C_3$ -Alkyl und Z ist Cyan, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-Niederalkylcarbamoyl;  $R^6$  ist  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Cyclopropyl oder Hydroxy- $C_2$ - $C_4$ -alkyl;  $R^7$  und  $R^8$  sind Wasserstoff, Niederalkanoxy, Niederalkoxy-niederalkanoxy, Aroyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederalkylcarbamoyl; und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Die Erfindung ist auch auf jene Verbindungen der Formel IIa gerichtet, worin  $R^2$  Wasserstoff, Chlor oder  $NH(CH_2)_n-Ar$  ist, worin n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist und Ar,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die bereits vorher als bevorzugt angegebene Bedeutung aufweisen.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel IIa, worin  $R^2$  Wasserstoff, Chlor,  $NH-CH_2-CH_2$ -Cyclohexyl,  $N(CH_3)-CH_2-CH_2$ -cyclohexyl,  $N(CH_3)-CH_2-CH_2-Ar$  oder  $NH-CH_2-Ar$  ist, worin Ar 2- oder 3-Pyridyl, Phenyl oder Phenyl substituiert, durch einen Substituenten  $-CH_2-CH_2-Z$  darstellt, worin Z Cyan, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederalkylcarbamoyl;  $R^6$  bedeutet Ethyl oder Hydroxyethyl;  $R^7$  und  $R^8$  sind Wasserstoff, Niederalkanoxy oder Niederalkoxy- $C_2$ - $C_4$ -alkanoxy; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Die Erfindung ist auch auf solche Erfindungen der Formel IIa gerichtet, worin  $R^2$  Wasserstoff, Chlor oder  $CHCH_2-CH_2Ar$  ist, worin Ar,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die vorstehend als besonders bevorzugt dargestellte Bedeutung haben.

Am bevorzugtesten sind Verbindungen der Formel IIa, worin  $R^2$  Wasserstoff, 2-Phenylethylamino, 2-(p-Carboxyethylphenyl)-ethylamino oder 2-2-Pyridyl)ethylamino ist;  $R^6$  ist Ethyl;  $R^7$  und  $R^8$  bedeuten Wasserstoff; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung wird auch durch die Verbindungen der Formel IIb dargestellt (Formel siehe Formelblatt), worin  $R^6$  Ethyl ist;  $R_7$  und  $R_8$  sind Wasserstoff oder Niederalkanoxy;  $R^9$  ist Wasserstoff oder Methyl;  $R^{10}$  ist Wasserstoff oder Methyl;  $R^{11}$  ist Cyclohexyl, Pyridyl, Phenyl oder Phenyl monosubstituiert durch Halogen, Niederalkoxy oder  $-CH_2CH_2-Z$ , worin Z Carboxy oder Niederalkoxy carbonyl ist; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon. Die allgemeinen verwendeten Definitionen haben im Zusammenhang mit dem Schutzzumfang der Erfindung die folgende Bedeutung:

Der vorstehend und anschließend in Verbindung mit organischen Resten oder Verbindungen verwendete Begriff „Nieder“ bezeichnet solche mit bis zu und einschließlich 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu und einschließlich 4 und insbesondere ein oder zwei Kohlenstoffatome.

Niederalkyl ist geradkettig oder verzweigt und enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bedeutet zum Beispiel Ethyl, Propyl, Butyl und insbesondere Methyl.

Niederalkoxy ist geradkettig oder verzweigt und enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bedeutet zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, Propoxy.

Niederalkylen ist geradkettig oder verzweigt und enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bedeutet zum Beispiel Methylen oder Ethylen.

Niederalkenyl bedeutet  $C_3$ - $C_7$ -Alkenyl, vorzugsweise Allyl.

Halogen ist vorzugsweise Chlor, kann aber auch Fluor, Brom oder Iod sein.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cycloalkyl mit einem 3- bis 6gliedrigen Ring, z. B.  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl.  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl bedeutet Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, vorzugsweise Cyclopropyl bei der Gruppe  $R^6$ .

Cycloalkyl-niederalkyl bedeutet vorzugsweise (Cyclopentyl- oder Cyclohexyl)- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere 1- oder 2-(Cyclopentyl- oder Cyclohexyl)-ethyl, -propyl oder -butyl.

Aryl ist ein gegebenenfalls substituierter carbocyclischer oder heterocyclischer aromatischer Rest, das ist vorzugsweise Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl oder Phenyl, substituiert durch ein bis drei Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Halogen- oder Trifluormethylreste, oder Phenyl substituiert durch einen Substituenten  $-\omega-Z$ , worin  $\omega$  eine Direktbindung, Niederalkylen oder Oxy-niederalkylen und Z Cyan, Carboxy oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters oder Amids derivatisiertes Carboxy bedeutet; oder Pyridyl; oder Thienyl; oder Pyrrolyl; oder Indolyl.

Aryl-niederalkyl ist vorzugsweise Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, z. B. Benzyl oder 1- oder 2-Phenyl-(ethyl, propyl oder butyl), jeweils unsubstituiert oder substituiert am Phenylring, wie oben bei Aryl definiert; oder 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl oder 2-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)-(ethyl, propyl oder butyl); oder 1- oder 2-Naphthyl-methyl oder 2-(1- oder 2-Naphthyl)-(ethyl, propyl oder butyl).

Hydroxyniederalkyl ist vorzugsweise 2-, 3- oder 4-Hydroxy- $C_2$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Hydroxyethyl.

Pyridyl bedeutet 2-, 3- oder 4-Pyridyl, insbesondere 2- oder 3-Pyridyl. Thienyl bedeutet 2- oder 3-Thienyl. Pyrrolyl bedeutet vorzugsweise N-Pyrrolyl. Arylocycloalkyl bedeutet zum Beispiel 2-Phenylcyclohexyl, 2-Phenylcyclopropyl oder 2-N-Pyrrolylcyclohexyl.

Ein bicyclischer benzofusionierter 5- oder 6gliedriger gesättigter carbocyclischer Rest ist vorzugsweise 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthyl oder 2-Indanyl, jeweils gegebenenfalls am Benzoteil substituiert, wie oben für Phenyl unter Aryl angegeben.

Ein bicyclischer benzofusionierter 5- oder 6gliedriger gesättigter heterocyclischer Rest ist vorzugsweise 2,3-Dihydro-3-benzofuranyl, 2,3-Dihydro-3-benzothiofuranyl, 3,4-Dihydro-2H-[1]-3-benzopyranyl oder 3,4-Dihydro-2H-[1]-3-benzothiopyranyl, jeweils gegebenenfalls am Benzoteil substituiert, wie oben für Phenyl unter Aryl angegeben.

Niederalkoxycarbonyl enthält vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome im Alkoxyteil und steht beispielsweise für Methoxy-carbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder insbesondere Ethoxycarbonyl.

Niederalkanoyl ist vorzugsweise geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl, z. B. Acetyl, Isobutyryl oder Pivaloyl.

Niederalkoxy-niederalkanoyl ist vorzugsweise Niederalkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl, z. B. Methoxyacetyl oder 3-Ethoxypropionyl.

Aroyl ist vorzugsweise Benzoyl, Benzoyl substituiert durch ein bis drei Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Halogen- oder Trifluormethylreste; 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl; oder 2- oder 3-Thienylcarbonyl.

N-Mono und N,N-Di-Niederalkylcarbamoyl ist beispielsweise N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl- und N,N-Diethylcarbamoyl.

Carboxyverestert in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters bedeutet vorteilhaft verestertes Carboxy, das durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen in freies Carboxy umwandelbar ist, z. B. Niederalkoxycarbonyl; (Amino-, Mono- oder Di-niederalkylamino)-substituiertes Niederalkoxycarbonyl; Carboxy substituiertes Niederalkoxycarbonyl; Niederalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkoxycarbonyl, z. B. alpha-Niederalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkoxycarbonyl; Aryl substituiertes Niederalkoxycarbonyl, z. B. gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl oder Pyridyloxycarbonyl; (Hydroxy-, Niederalkanoyloxy- oder Niederalkoxy) substituiertes Niederalkoxycarbonyl, z. B. Pivaloyloxymethoxycarbonyl; (Hydroxy-, Niederalkanoyloxy- oder Niederalkoxy) substituiertes Niederalkoxymethoxycarbonyl; Biocloalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkoxycarbonyl, z. B. Bicyclo [2,2,1] heptyloxycarbonylsubstituiertes Niederalkoxycarbonyl, insbesondere Bicyclo [2,2,1]-heptyloxycarbonyl substituiertes Methoxycarbonyl, wie Bornyloxycarbonylmethoxycarbonyl; 3-Phthalidoxycarbonyl; (Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Halo-)substituiertes 3-Phthalidoxycarbonyl; Niederalkoxycarbonyloxy- niederalkoxycarbonyl, z. B. 1-(Methoxy- oder Ethoxycarbonyloxy) ethoxycarbonyl; Aryloxycarbonyl, z. B. Phenoxycarbonyl oder Phenoxycarbonyl vorzugsweise in ortho-Stellung durch Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl substituiert.

Carboxy derivatisiert in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Amids bedeutet vorzugsweise Carbamoyl, N-Mono-niederalkylcarbamoyl oder N,N-Di-Niederalkylcarbamoyl.

Die pharmazeutisch annehmbaren Esterderivate, in denen eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters verestert sind, sind insbesondere solche eines zu Arzneimitteln verarbeitbaren Esters, der durch Solvolyse unter physiologischen Bedingungen zu Verbindungen der Formel I mit freien Hydroxylgruppen umwandelbar ist.

Bevorzugt für die zu Arzneimitteln verarbeitbaren pharmazeutisch annehmbaren Ester sind geradkettige oder verzweigte Niederalkansäureester, z. B. die Essig-, Isobutyryl-, Pivalonsäureester; Niederalkoxy-niederalkansäureester, z. B. die Methoxyessig-, 3-Ethoxypropionsäureester, Arylcarbonsäureester, z. B. Benzoe-, Nicotinsäureester; Carbamid- und N-Mono- oder N,N-Di-Niederalkylcarbamidsäureester (Carbamate), z. B. die N-Mono- oder N,N-Di-Ethylcarbamid- oder N-Mono- oder N,N-Di-Methylcarbamidsäureester. Am bevorzugtesten sind die Niederalkansäuren und Alkoxyalkansäureester.

Pharmazeutisch annehmbare Salze sind im allgemeinen Säureadditionssalze, im allgemeinen solche therapeutisch annehmbaren anorganischer oder organischer Säuren, wie starke Mineralsäuren, zum Beispiel Halogenwasserstoffsäuren wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure; Schwefel-, Phosphor- oder Salpetersäure; aliphatische oder aromatische Carbon- oder Sulfonsäuren, z. B. Ameisen-, Essig-, Malein-, Fumar-, Brenztrauben-, Phenyllessig-, Benzoe-, 4-Aminobenzoe-, Anthranil-, 4-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, 4-Aminosalicyl-, Pamo-, Nicotin-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Benzensulfon-, p-Toluensulfon-, Naphthalensulfon-, Sulfanil-, Cyclohexylsulfamidsäure; oder Ascorbinsäure. Für Verbindungen mit freien Carboxylgruppen sind auch basische Salze ableitbar, z. B. die Alkalimetallsalze wie das Natriumsalz.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen sind in vitro und in vivo Testsystemen des Standes der Technik wirksame Indikatoren von Adenosinrezeptoragonistenaktivität bei Säugern.

Die Adenosinrezeptoragonisten der Erfindung sind bei Säugern einschließlich des Menschen nützlich für die Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Psychosen wie Schizophrenie, sowie von kardiovaskulären Krankheiten, insbesondere bei Hypertension und Thrombose.

Die oben genannten Eigenschaften sind über in vitro und in vivo Tests demonstrierbar unter Einsatz von vorzugsweise Säugetieren wie Ratten, Hunden, Affen oder an isolierten Organen, Geweben und deren Präparationen. Die genannten Verbindungen können in vitro in Form von Lösungen appliziert werden, z. B. vorzugsweise als wäßrige Lösungen sowie in vivo entweder enteral oder parenteral, vorzugsweise oral oder intravenös, z. B. in Gelatinekapseln, als Stärkesuspension oder in wäßrigen Lösungen. Die Dosierung in vitro kann zwischen etwa 10<sup>-6</sup> molaren und 10<sup>-9</sup> molaren Konzentrationen liegen. Die Dosierung in vivo kann zwischen etwa 0,001 und 25 mg/kg/Tag liegen, vorzugsweise zwischen etwa 0,0025 und 10 mg/kg/Tag in Abhängigkeit von der Verbindung und dem Verabreichungsweg.

Adenosin-2 (A<sub>2</sub>)-rezeptorbindungseigenschaften als Anzeige der Adenosin-2-rezeptoragonistenwirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in vitro durch Bestimmung ihrer Fähigkeit ermittelt, die spezifische Bindung von <sup>3</sup>H-5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin (<sup>3</sup>H-NECA) zu inhibieren, z. B. im wesentlichen wie von R. F. Bruns et al., Mol. Pharmacol. 29, 331 (1986) bei Präparationen striataler Membranen des corpus striatum männlicher Sprague-Dawley-Ratten beschrieben. Die Konzentration einer für den Ersatz der spezifischen Bindung von 4 nM <sup>3</sup>H-NECA erforderlichen besonderen Verbindung wird in Gegenwart von 50 nM Cyclopentyladenosin bestimmt.

Adenosin-1 (A<sub>1</sub>)-rezeptorbindungseigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen als Anzeige von Adenosin-1-rezeptoragonistenaktivität werden im wesentlichen bestimmt nach R. F. Bruns et al. in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 5547 (1980) durch Bestimmung ihrer Fähigkeit, die spezifische Bindung von <sup>3</sup>H-Cyclohexyladenosin (<sup>3</sup>H-CHA) in Rattengehirnmembranpräparation männlicher Sprague-Dawley-Ratten zu inhibieren. Die Konzentration einer für den Ersatz der spezifischen Bindung von 1 nM <sup>3</sup>H-CHA erforderlichen besonderen Verbindung wird bestimmt.

Die Selektivität für den Adenosin-2 (A<sub>2</sub>)-rezeptor kann durch Vergleich der relativen Stärke in den zwei Adenosinrezeptorassays ermittelt werden.

Die Anzeige der Adenosinrezeptoragonistenaktivität *in vivo*, der hypotensiven Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren Wirkung auf die Herzfrequenz kann in normotensiven oder spontan hypertensiven Ratten nach intravenöser oder oraler Verabreichung gemessen werden.

Normalerweise kann die blutdrucksenkende Wirkung in normotensiven Ratten wie folgt bestimmt werden:

Erwachsene männliche Ratten mit 300–400 g Körpermasse werden mit Inactin (100 mg/kg, i. p.) betäubt. Eine femorale Arterie und eine kontralaterale Vene werden für die direkte Blutdruckmessung und die i. v. Verabreichung von Arzneimitteln kanüliert. Vor Beginn des Versuchs ist für die Tiere ein 15minütiger Ausgleichs- (Ruhe-) zeitraum. Das Vehikel (1 ml/kg, i. v.) wird über einen Zeitraum von 30 Sekunden verabreicht, gefolgt von 0,3 ml Kochsalzlösung ebenfalls über 30 Sekunden. Die Veränderungen beim diastolischen Blutdruck werden mittels eines Beckmann-Polygraphen aufgezeichnet, während die Herzfrequenz als Ableitung des Blutdruckpulses aufgezeichnet wird. Die Testverbindung wird in gleicher Weise wie das Vehikel verabreicht, und es wird eine dosisabhängige Kurve aufgenommen. Der Prozentsatz an Änderungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes wird aufgezeichnet.

Der Blutdruck absenkende Effekt bei der spontan hypertensiven Ratte wird oraler Verabreichung bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die als Adenosin-2-rezeptoragonisten selektiv sind, verringern den Blutdruck in wirksamer Weise, ohne daß ein signifikanter Effekt auf die Herzfrequenz auftritt.

Die antipsychotische Wirksamkeit kann demonstriert werden durch Messung der Inhibierung der einwegbedingten Vermeidung oder Sidmann-Vermeidung bei der Ratte oder durch Messung des Antagonismus von Verhaltensstimulierungseffekten von Apomorphin.

Die antithrombotische Wirkung kann durch Messen der Inhibierung von Kollagen induzierter Blutplättchenaggregation gezeigt werden.

Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen zeigen  $IC_{50}$ -Werte bei der Adenosin-2-rezeptorbindungsassay im Bereich von etwa  $5 \times 10^{-6}$  bis  $2 \times 10^{-8}$  M; die Verbindungen zeigen auch hypotensive Wirkung an der anästhesierten normotensiven Ratte bei einer Dosis von etwa 0,0025 bis 0,035 mg/kg i. v. und an der spontan hypertensiven Ratte bei einer Dosis von etwa 3 bis 10 mg/kg p. o.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und hier genannten Derivate dieser Verbindungen können nach folgenden Verfahren hergestellt werden:

- a) bei Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die bereits genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß R und R<sup>5</sup> Hydroxy ist, durch Kondensieren einer Verbindung der Formel III (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben genannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel IV (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben genannte Bedeutung haben, in Anwesenheit einer starken Base, wobei dabei angefallene Isomeren erforderlichenfalls abgetrennt werden;
- b) bei Verbindungen der Formel I, worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben genannte Bedeutung haben, durch Kondensieren einer Verbindung der Formel V (Formel siehe Formelblatt), worin X eine Abgangsgruppe ist, R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die so eben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel VIa (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung hat;
- c) bei Verbindungen der Formel I, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung –SR<sup>1</sup> oder –N(R<sup>9</sup>)R<sup>1</sup> hat, durch Kondensieren einer Verbindung der Formel VII (Formel siehe Formelblatt), worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und X eine Abgangsgruppe ist, mit entweder einer Verbindung der Formel VIa (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung hat; oder mit einer Verbindung der Formel VIb (Formel siehe Formelblatt) oder eines reaktionsfähigen Alkalimetallsalzderivates davon, worin R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung hat; oder mit einer Verbindung der Formel VIc (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>1</sup> und R<sup>9</sup> die oben genannte Bedeutung haben;
- d) bei Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> die Bedeutung –CONHR<sup>6</sup> wie oben definiert hat, durch Oxidieren einer entsprechenden Verbindung der Formel I, worin R<sup>4</sup> Hydroxymethyl ist und worin andere Hydroxygruppen geschützt vorliegen, und Derivatisieren der auf diese Weise erhaltenen Karbonsäure zu einer Verbindung der Formel I, worin R<sup>4</sup> die Bedeutung –CONHR<sup>6</sup> hat;
- e) bei Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> Niederalkylthiomethyl ist, durch Kondensieren einer Verbindung der Formel I worin R<sup>4</sup> Hydroxymethyl ist, mit einem Di-niederalkyldisulfid in Anwesenheit eines Tri-niederalkylphosphins oder Umwandeln einer Verbindung der Formel I, worin R<sup>4</sup> Hydroxymethyl ist, zu einem reaktionsfähigen veresterten Derivat davon und Umsetzen dieses Derivates mit einem Niederalkylmercaptan oder einem reaktionsfähigen Alkalimetallsalzderivat davon;
- f) bei Verbindungen der Formel I, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung –SR<sup>1</sup> hat, durch Umsetzen einer Verbindung der Formel VII, worin X die Bedeutung –SH hat und worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben genannte Bedeutung haben, mit einem elektrophilen Reagens entsprechend dem Rest R<sup>1</sup>, und

falls in einem der oben aufgeführten Verfahren erforderlich, vorübergehendes Schützen beliebiger zwischendurch auftretender reaktionsfähiger Gruppe(n) in den Ausgangsstoffen und dementsprechendes Entfernen der Schutzgruppen, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten; und erforderlichenfalls Umwandeln einer erhaltenen Verbindung der Formel I in eine andere erfindungsgemäße Verbindung, und gewünschtenfalls Umwandeln einer erhaltenen freien Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz, und erforderlichenfalls Trennen eines erhaltenen Gemisches von Isomeren oder Racematen in die einzelnen Isomeren oder Racemate, und, erforderlichenfalls, Auftrennen eines Racemates in die optischen Antipoden.

Eine Abgangsgruppe in den oben genannten Verfahren ist insbesondere Halo, beispielsweise Chlor, Brom oder Iod, aliphatisch oder aromatisch substituiertes Sulfonyloxy, zum Beispiel Methylsulfonyloxy oder 4-Methylphenylsulfonyloxy (Tosyloxy), oder aliphatisch substituiertes Thio, zum Beispiel Alkylthio wie Methylthio.

In den Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten, die in die erfindungsgemäßen Verbindungen in der hier beschriebenen Weise umgewandelt werden, werden vorhandene funktionelle Gruppen wie Amino und Hydroxy gegebenenfalls durch übliche Schutzgruppen geschützt, die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Geschützte Amino- und Hydroxygruppen sind solche, die unter milden Bedingungen in freie Amino- und Hydroxygruppen umgewandelt werden können, ohne daß der Molekülabbau zerstört wird oder unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden.

Aus dem Stand der Technik bekannte Schutzgruppen erfüllen diese Bedingungen, und ihre Einführung sowie Entfernung sind beispielsweise in J. F. W. Mc. Omie „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York 1973, und T. W. Greene „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley, New York 1984 beschrieben.

So kann beispielsweise eine Hydroxygruppe in Form eines Esters geschützt werden, z. B. als Acylderivate wie Niederalkanoyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Niederalkoxycarbonylester, oder derartige Hydroxygruppen können in Form von Ethern geschützt werden, z. B. als 2-Tetrahydropyranyl-, Trityl- oder Benzylether.

Hydroxygruppen an benachbarten Kohlenstoffatomen können ebenfalls z. B. in Form von Ketalen oder Acetalen geschützt werden, wie Isopropyliden- oder Benzylidenderivate.

Bei einer erhaltenen geschützten Verbindung der Formel I oder eines Zwischenproduktes, bei der (dem) eine oder mehrere der funktionellen Gruppen geschützt sind, können die geschützten funktionellen Gruppen, z. B. die Hydroxygruppen, in an sich bekannter Weise wieder abgespalten werden, z. B. mittels Solvolyse, insbesondere Hydrolyse mit Säure, oder durch Hydrogenolyse.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach dem Verfahren a), bei dem ein Öffnen des Epoxidringes erfolgt, wird vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid und bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 50° bis 125°C, durchgeführt. Das reaktionsfähige Organometallderivat, z. B. das Lithium-, Natrium- oder Kaliumderivat, des Ausgangsmaterials der Formel III wird vorzugsweise zuerst in situ hergestellt durch Umsetzen der Verbindung III mit einer entsprechenden starken Base wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydrid oder -amid in einem polaren wasserfreien Lösungsmittel wie Dimethylformamid, vorteilhaft bei Zimmertemperatur.

Das Verfahren a) ist bevorzugt für Verbindungen der Formel I, worin R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Halogen darstellt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III (Adenin und dessen Derivate) können nach aus dem Stand der Technik für die Synthese und Derivatisierung von Purinen bekannten Verfahren hergestellt werden, z. B. wie in Baron und Ellis „Comprehensive Organic Chemistry“ Bd. 4, S. 499–518 erläutert.

Die Ausgangsverbindungen der Formel IV sind entweder bekannt oder werden wie unten erläutert hergestellt. Eine spezifische Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel IVa, insbesondere die Verbindungen der Formel IVa, worin R<sup>4</sup> die Bedeutung –CONHR<sup>6</sup> – wie oben definiert – hat (siehe Reaktionsablauf A im Formelblatt, wobei i) = Selendioxid und ii) = m-Chlor-perbenzoesäure). Ein Cyclopentenderivat VIII, worin R<sup>4</sup> die bereits genannte Bedeutung aufweist, kann hydroxyliert werden, z. B. mit Selendioxid in organischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran und Dimethoxyethan, vorzugsweise bei Rückflußtemperatur, wobei man das Hydroxy substituierte Cyclopentenderivat der Formel IX erhält. Dike Epoxidierung des Cyclopentenderivats entweder der Formel VIII oder IX, beispielsweise mit m-Chlorperbenzoesäure in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan bei Zimmertemperatur, führt zu einem entsprechenden Epoxid der Formel IV, worin R<sup>3</sup> Wasserstoff ist oder worin R<sup>3</sup> Hydroxy darstellt (der Formel IVa).

Die Epoxidation der Cyclopentenderivate kann auch unter Sharpless-Epoxidationsbedingungen mit t-Butylhydroperoxid durchgeführt werden, vorzugsweise in Anwesenheit von Vanadium- oder Titaniumkatalysatoren wie Vanadylacetylacetonat oder Titaniumtetrakisopropoxid. Die asymmetrische Epoxidation für die kinetische Auflösung der Epoxide in die optisch aktiven Isomeren kann ähnlich durchgeführt werden in Gegenwart von z. B. einem Diester der d- oder l-Weinsäure, wie in Pure and Applied Chemistry 35, 589 (1983) beschrieben.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Verfahren b), zu der der Ersatz einer Abgangsgruppe X (z. B. Chlor) in einer Verbindung der Formel V durch ein Amin der Formel VIa gehört, erfolgt vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, z. B. bei einer Temperatur im Bereich von 75 bis 150°C, mit einem Aminüberschuß in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels, insbesondere eines polaren Lösungsmittels wie Methanol oder Dimethylformamid, oder unter erhöhtem Druck oder in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin.

Die Ausgangsverbindungen der Formel V, worin R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Halogen ist, können vorteilhaft durch Kondensation einer Verbindung der Formel X (Formel siehe Formelblatt), worin X, R und R<sup>2</sup> bis R<sup>6</sup> die für die Verbindungen der Formel V genannte Bedeutung aufweisen, gegebenenfalls in geschützter Form, mit Ameisensäure oder einem Gemisch von Ameisensäure und Essigsäureanhydrid, mit einem Niederalkylcarbonsäureester eines Di-niederalkoxymethanols oder mit einem Tri-niederalkylorthoformiat, und gegebenenfalls Freisetzung von geschützten Hydroxylgruppen.

Die Kondensation wird vorzugsweise durch Umsetzen einer Verbindung der Formel X mit einem Tri-niederalkylorthoformiat wie Triethylorthoformiat in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylacetamid in Anwesenheit einer Säure, wie konzentrierter Salzsäure, vorzugsweise bei Zimmertemperatur durchgeführt.

Die Zwischenverbindungen der Formel X können durch Kondensieren z. B. einer Verbindung der Formel XI (Formel siehe Formelblatt), worin R<sup>2</sup> die für Formel V genannte Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel XII (Formel siehe Formelblatt), worin R, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung hatten, z. B. nach der allgemeinen Verfahrensweise, die in J. Am. Chem. Soc. 91, 3075 (1969) und J. Org. Chem. 45, 531 (1980) beschrieben ist, vorzugsweise in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel XI und XII können wiederum nach im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden, z. B. können die Verbindungen der Formel XII gemäß Tetrahedron Letters 22, 2331 (1981) oder J. Org. Chem. 45 (1980) 531 hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel V, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung –SR<sup>1</sup> oder –N(R<sup>9</sup>)R<sup>1</sup> hat und X eine Abgangsgruppe darstellt, können z. B. hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel V, worin X Hydroxy ist (oder als das Oxo-Tautomera davon), mit einem Halogenierungsmittel wie Phosphoroxychlorid.

Die Zwischenprodukte der Formel V, worin Hydroxy darstellt, können wiederum hergestellt werden durch anfängliche Umwandlung einer Verbindung der Formel V oder eines geschützten Derivats dieser Verbindung, worin X und R<sup>2</sup> beide Chlor darstellen, zu einer Verbindung der Formel V, worin X Hydroxy und R<sup>2</sup> Chlor darstellen, durch Hydrolyse mit Säure und nachfolgende Umwandlung des Zwischenprodukts unter Verwendung der z. B. für Verfahren b) und f) beschriebenen Methodik zu einer Verbindung der Formel V, worin X Hydroxy ist und R<sup>2</sup> die Bedeutung –SR<sup>1</sup> oder –N(R<sup>9</sup>)R<sup>1</sup> hat.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach dem Verfahren c), zu dem der Ersatz der Abgangsgruppe X (z. B. Chlor) in einer Verbindung der Formel VII durch ein Amin der Formel VIa oder VIc gehört, erfolgt im wesentlichen wie oben für das Verfahren b) beschrieben. Der Ersatz durch ein Mercaptan der Formel VIb wird vorzugsweise in Anwesenheit einer starken Base durchgeführt, z. B. in Anwesenheit eines Alkalimetallhydroxids wie Natriumhydroxid.

Die Ausgangsmaterialien der Formel VIa, VIb und VIc sind entweder bekannt oder können nach technisch bekannten sowie nach hier beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel VII können hergestellt werden zum Beispiel im wesentlichen wie bei Verfahren a) beschrieben durch Umsetzen des entsprechenden substituierten Purinderivates mit einem Epoxid der Formel IV.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, worin  $R^4$  die Bedeutung  $-\text{CONHR}^6$  hat entsprechend Verfahren d), kann durchgeführt werden durch Oxidation der entsprechenden Verbindungen, in denen  $R^4$  Hydroxymethyl darstellt und die anderen Hydroxygruppen im Molekül in geschützter Form vorliegen, mit beispielsweise Kaliumpermanganat und Umwandeln der auf diese Weise erhaltenen Carbonsäure zu einem reaktionsfähigen Derivat, z. B. dem Säurechlorid, und Kondensieren des Carbonsäurechlorides mit einem Amin der Formel  $R^6-\text{NH}_2$  unter technisch bekannten Bedingungen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, worin  $R^4$  Niederalkylthiomethyl darstellt gemäß Verfahren e) kann erfolgen durch Umwandeln der entsprechenden Verbindungen, worin  $R^4$  Hydroxymethyl ist und die anderen Hydroxygruppen vorzugsweise in geschützter Form vorliegen, zu beispielsweise dem Chlorderivat durch Behandlung mit zum Beispiel Thionylchlorid in Hexamethylphosphortriamid (HMPT) und Umsetzen des auf diese Weise erhaltenen Chlorderivates mit z. B. dem Lithiumsalz eines Niederalkylmercaptans, zum Beispiel Lithiummethylmercaptid, in einem polaren Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran.

Alternativ dazu wird eine Verbindung, in der  $R^4$  Hydroxymethyl ist, mit einem Di-niederalkyldisulfid in Anwesenheit von beispielsweise Tributylphosphin bei erhöhter Temperatur in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid behandelt. Die Ausgangsverbindungen für das Verfahren d) und e) können hergestellt werden wie beispielsweise im Verfahren a) beschrieben.

Die Herstellung nach Verfahren f) von Verbindungen der Erfindung, worin  $R^2$  die Bedeutung  $-\text{SR}^1$  hat, erfolgt nach technisch bekannten Verfahren, zum Beispiel durch Ersatz einer Abgangsgruppe.

Die Ausgangsmaterialien der Formel VII, worin X die Bedeutung  $-\text{SH}$  hat, können zum Beispiel durch Umsetzen einer Verbindung der Formel VII, worin X eine Abgangsgruppe darstellt, z. B. Chlor, mit einem Alkalimetallhydrogensulfid wie Natriumhydrogensulfid, hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder die zu diesen führenden Zwischenprodukte können in andere erfindungsgemäße Verbindungen oder entsprechende Zwischenprodukte nach aus dem Stand der Technik bekannten chemischen Methoden und wie hier erläutert umgewandelt werden.

Die Verbindungen der Formel I, worin  $R^2$  Halogen bedeutet, z. B. Chlor, können nach dem Verfahren c) wie oben beschrieben zu Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, worin  $R^2$  die Bedeutung  $-\text{NHR}^1$  hat.

Die Umwandlung von Verbindungen der Formel I, die freie Hydroxygruppen aufweisen, zu deren Esterderivaten kann durch Kondensation mit einer entsprechenden Carbonsäure erfolgen, vorteilhaft als ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat davon, gemäß Acylierungs- (Veresterungs-) verfahren, die aus dem Stand der Technik bekannt sind.

Die Verbindungen der Formel I, worin  $R^4$  Hydroxymethyl darstellt (Amino und andere Hydroxygruppen im Molekül liegen in geschützter Form vor), können zu Verbindungen der Formel I, worin  $R^4$  Niederalkoxymethyl bedeutet, durch Kondensation mit einer äquivalenten Menge von beispielsweise einem Niederalkylhalogenid wie Niederalkyliodid in Anwesenheit einer äquivalenten Menge einer starken Base wie Natriumhydrid in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel wie Dimethylformamid umgewandelt werden.

Eine Verbindung der Formel I, die eine primäre Aminogruppe enthält (z. B. worin  $\text{NHR}^1$  gleich  $\text{NH}_2$  ist), kann zu einer Verbindung der Formel I umgewandelt werden, worin  $\text{NHR}^1$  ein sekundäres Amin darstellt, z. B. worin  $R^1$  Niederalkyl bedeutet, durch Behandlung mit einem reaktionsfähigen Derivat des  $R^1$  entsprechenden Alkohols, beispielsweise mit einem Niederalkylhalogenid wie Niederalkyliodid, entsprechend den für die Alkylierung von Aminen im Stand der Technik bekannten Methoden.

Eine Verbindung der Formel I, die eine Niederalkoxycarbonylgruppe enthält, zum Beispiel eine Verbindung der Formel I, worin der Substituent Z Niederalkoxycarbonyl ist, kann in die entsprechende Carbonsäure durch Hydrolyse des Esters umgewandelt werden, z. B. mit einer wässrigen Base wie Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxidlösung oder mit verdünnter Mineralsäure, z. B. einer Halogenwasserstoffsäure.

Eine erfindungsgemäße Verbindung, worin Z Carboxy darstellt, kann in die entsprechenden Verbindungen umgewandelt werden, worin Z Niederalkoxycarbonyl darstellt, nach bekannten Veresterungsverfahren, beispielsweise durch Behandlung als ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat wie als ein Acylhalogenid oder ein gemischtes Anhydrid z. B. abgeleitet von einem Niederalkylhalogen-carbonat wie Ethylchloroformiat mit dem geeigneten Alkohol.

Die oben genannten Reaktionen werden nach Standardverfahren durchgeführt in Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solchen, die den Reagentien gegenüber inert sind und Lösungsmittel für diese darstellen, von Katalysatoren, Kondensierungs- oder anderen Mitteln und/oder inerten Atmosphären, bei niedrigen Temperaturen, Zimmertemperatur oder erhöhten Temperaturen, vorzugsweise in Nähe des Siedepunktes der verwendeten Lösungsmittel, bei Normal- oder Überdrücken.

Die Erfindung schließt weiterhin beliebige Varianten der vorliegenden Verfahren ein, in denen ein in einer beliebigen Stufe des Verfahrens erhältliches Zwischenprodukt als Ausgangsmaterial eingesetzt und die restlichen Schritte durchgeführt werden oder worin die Ausgangsprodukte unter den Reaktionsbedingungen gebildet werden oder worin die Reaktionsteilnehmer in Form ihrer Salze oder optisch reinen Antipoden eingesetzt werden. Wann immer es wünschenswert ist, können die oben beschriebenen Verfahren nach einem anfänglichen Schützen von potentiell zwischendurch reaktionsfähigen funktionellen Gruppen durchgeführt werden, wie hier erläutert.

In den Reaktionen sollten vorteilhaft jene Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, die zur Bildung von jenen Verbindungen führen, die oben als bevorzugt angegeben sind.

Die Erfindung betrifft auch neue Ausgangsmaterialien und -verfahren zu deren Herstellung.

Abhängig von der Wahl der Ausgangsmaterialien und -methoden können die neuen Verbindungen in Form eines der möglichen Isomeren vorliegen, zum Beispiel als Diastereoisomere, als optische Isomere (Antipoden), als Racemate oder als Gemische davon.

Im Falle von diastereoisomeren Gemischen der oben erhaltenen Verbindungen oder Zwischenprodukte können diese in die einzelnen racemischen oder optisch aktiven Isomeren durch an sich bekannte Verfahren getrennt werden, z. B. durch fraktionierte Destillation, Kristallisation oder Chromatografie. Die racemischen Produkte der Formel I oder basische Zwischenprodukte können in die optischen Antipoden aufgetrennt werden, zum Beispiel durch Trennung von diastereoisomeren Salzen davon, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-(Tartrat-, Dibenzoyltartrat-, Mandelat- oder Camphorsulfonat)-salzen.

Vorzugsweise werden die optisch aktiveren der Antipoden der erfindungsgemäßen Verbindungen isoliert. Schließlich erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder in freier Form oder als deren Salze. Beispielsweise kann eine beliebige erhaltene Base in ein entsprechendes Säureadditionssalz umgewandelt werden, vorzugsweise unter Verwendung einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Anionenaustauschpräparation, oder es können erhaltene Salze in die entsprechenden freien Basen umgewandelt werden, zum Beispiel unter Verwendung einer stärkeren Base, wie ein Metall- oder Ammoniumhydroxid, oder in ein beliebiges basisches Salz, z. B. in ein Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, oder eine Kationenaustauschpräparation. Diese oder andere Salze, beispielsweise die Pikrate, können auch für die Reinigung der erhaltenen Basen verwendet werden; die Basen werden dann zuerst in Salze umgewandelt. Im Hinblick auf die nahe Verwandtschaft zwischen den freien Verbindungen und den Verbindungen in Form von deren Salzen ist immer dann auch das entsprechende Salz miteinzubeziehen, wenn in diesem Kontext auf eine Verbindung Bezug genommen wird, sofern dies möglich oder unter den Umständen geeignet ist.

Die Verbindungen einschließlich deren Salze können auch in Form von deren Hydraten erhalten werden oder andere für die Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen mit selektiver Adenosin- (insbesondere Adenosin-2) rezeptor stimulierender Aktivität, die bei der Behandlung von z. B. psychotischen Zuständen wie Schizophrenie und kardiovaskulären Zuständen wie Hypertension, Thrombose und Arteriosklerose eingesetzt werden können. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung sind jene, die für die enterale, wie orale oder rektale, transdermale und parenterale Verabreichung an Säuger einschließlich des Menschen geeignet sind, für die Behandlung von Krankheiten, die für die Adenosin- (insbesondere Adenosin-2) rezeptorstimulierung wie Hypertension wie oben angegeben zuständig ist, enthaltend eine wirksame Adenosin-2-rezeptor stimulierende Menge einer Verbindung der Erfindung, allein oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffen.

Die pharmakologisch aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen sind in pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten, die eine effektive Menge davon in Verbindung oder im Gemisch mit Exzipienten oder Trägerstoffen, die entweder für die enterale oder parenterale Applikation geeignet sind, enthalten.

Bevorzugt sind Tabletten und Gelatinekapseln, enthaltend den aktiven Bestandteil zusammen mit a) Verdünnungsmitteln, z. B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin; b) Gleitmittel, z. B. Kieselerde Talkum, Stearinsäure, deren Magnesium- oder Calciumsalze und/oder Polyethylenglycol; für Tabletten auch c) Bindemittel, z. B. Magnesiumaluminiumsilicat, Stärkepaste, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon; gewünschtenfalls d) Verteilungsmittel, z. B. Stärken, Agar, Algininsäure oder deren Natriumsalz oder Aufschäummittelgemische; und/oder e) Absorbentien, Färbungs-, Geschmacks- und Süßungstoffe.

Injizierbare Zusammenstzungen sind vorzugsweise wäßrige isotonische Lösungen oder Suspensionen, und Zäpfchen werden vorzugsweise aus Fetteulsionen oder -suspensionen hergestellt. Die Zusammensetzungen können sterilisiert sein und/oder Begleitstoffe enthalten, wie Mittel zur Haltbarmachung, Stabilisierung, Benetzung oder Emulgierung, Lösungsbeschleuniger, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer. Zusätzlich können die Zusammensetzungen auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten. Die Zusammensetzungen werden nach konventionellen Misch-, Granulier- oder Überzugsverfahren hergestellt und enthalten etwa 0,1 bis 75%, vorzugsweise etwa 1 bis 50% aktiven Bestandteil. Geeignete Formulierungen zur transdermalen Applikation enthalten eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung mit Trägerstoff. Vorteilhafte Trägerstoffe sind absorbierbare, pharmakologisch annehmbare Lösungsmittel zur Unterstützung der Hautdurchdringung beim Anwender. Transdermale Vorrichtungen liegen charakteristisch in Form einer Bandage vor, enthaltend eine Gewebeunterlage, ein Reservoir zur Aufnahme der Verbindung, gegebenenfalls mit Trägerstoffen, gegebenenfalls eine Steuerungsbarriere für die Zuführungsrate, um die die Verbindung der Haut des Anwenders in einer gesteuerten und vorherbestimmten Rate über einen verlängerten Zeitraum zuzuführen, sowie Mittel zur Sicherung der Vorrichtung auf der Haut.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen mit Adenosinrezeptor stimulierenden Eigenschaften und pharmazeutischen Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, für die Behandlung von Erkrankungen bei Säugern, deren Erkrankungen für die selektive Adenosinrezeptorstimulierung zugänglich sind, insbesondere psychotische Zustände (z. B. Schizophrenie) und kardiovaskuläre Zustände (z. B. Hypertension und Thrombose).

Ein Aspekt betrifft vorteilhaft das Behandlungsverfahren von kardiovaskulären Krankheiten bei Säugern, z. B. solche, die für die Adenosin- (insbesondere Adenosin-2) rezeptorstimulierung zugänglich sind, zum Beispiel Hypertension, unter Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Erfindung, vorzugsweise in Form der oben genannten pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Die Dosierung der verabreichten Verbindung ist von der Art des warmblütigen Lebewesens (Säugers), von der Körpermasse, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Form der Verabreichung abhängig.

Eine Dosiseinheit für einen Säuger von etwa 50 bis 70 kg kann zwischen etwa 1 und 50 mg an aktivem Bestandteil enthalten.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, nicht jedoch beschränken. Die Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben. Wenn nichts anderes angesagt ist, wurden alle Verdampfungen unter vermindertem Druck durchgeführt, vorzugsweise zwischen etwa 2 und 13 kPa. Die Struktur der Endprodukte, Zwischenprodukte und Ausgangsmaterialien wurde mittels analytischer Methoden bestätigt, z. B. Mikroanalyse und spektroskopische Untersuchungen (z. B. MS, IR, NMR).

Die Numerierung an den Adenin- und/oder Purinringen entspricht der gebräuchlichen des Standes der Technik (z. B. Merck Index, Zehnte Auflage).

Wenn nichts anderes angegeben wurde, werden die Endprodukte vorzugsweise als freie Basen durch Kristallisation aus einem Gemisch eines Alkohols (Methanol, Ethanol oder Isopropanol) und Ethylether erhalten.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

Zu einer Suspension von 1,2 g Natriumhydrid (60%, gewaschen mit trockenem Ether) in 20 ml trockenem Dimethylformamid wurden 2,58 g Adenin gegeben. Nach 10 Minuten Rühren bei Zimmertemperatur wurde das erhaltene Gemisch mit einer Lösung von 4,9 g 2- $\alpha$ -Hydroxy-3- $\alpha$ -4- $\alpha$ -epoxy-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid in 30 ml trockenem Dimethylformamid behandelt, auf 105°C für 18 Stunden erhitzt und anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser abgeschreckt und im Vakuum eingeengt. Das rohe Produkt wurde durch Umkehrphasenchromatografie unter Verwendung von 120 g Umkehrphasen-Octadecylsilan (C<sub>18</sub>)-gebundenem Silicagel gereinigt, wobei man

- a) 2- $\alpha$ -4- $\alpha$ -Dihydroxy-3- $\beta$ -(9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid mit einem Schmelzpunkt von 250–253°C und
- b) 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid (die Verbindung der Formel IIa, worin R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff und R<sup>6</sup> Ethyl darstellt) erhielt, das aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmelzpunkt 208,5–209°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,36 (1 H, s); 8,18 (1 H, s); 4,5 (1 H, dd); 4,28 (1 H, dd)

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt: Zu einem Drittel-Gemisch von 750 ml trockenem Tetrahydrofuran und 375 ml trockenem Dimethoxyethan wurden 15 g 3-Cyclopenten-1-N-ethylcarboxamid gegeben, gefolgt von 12 g Selendioxyd bei Zimmertemperatur. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 70°C erwärmt, über Nacht mechanisch gerührt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt worden war, wurde die erhaltene Lösung durch Celite® filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeengt und der Rückstand über 400 g Silicagel chromatografiert unter Verwendung von 4% Methanol in Ethylacetat als Eluierungsmittel, wobei man 2- $\alpha$ -Hydroxy-3-cyclopenten-1- $\beta$ -N-ethyl-Carboxamid erhielt, Schmelzpunkt 48–50°C.

Eine Lösung von 4,6 g 2- $\alpha$ -Hydroxy-3-cyclopenten-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, 10,23 g m-Chlorperbenzoesäure und 70 ml Dichlormethan wurde bei Zimmertemperatur 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wäßrige Schicht wurde im Vakuum eingeengt, wobei man 2- $\alpha$ -Hydroxy-3- $\alpha$ -4- $\alpha$ -epoxycyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid erhielt, Schmelzpunkt 83–85°C.

In ähnlicher Weise wurden hergestellt

- c) 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(9-(2-chloradenyl))-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, Schmelzpunkt 233–237°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,34 (1 H, s); 4,43 (1 H, dd); 4,25 (1 H, t);
- d) 3- $\alpha$ -Hydroxy-4- $\beta$ -(9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, Schmelzpunkt 282–285°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,17 (1 H, s); 8,15 (1 H, s); 4,7 (1 H, s);
- e) 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-cyclopropylcarboxamid, Schmelzpunkt 218–220°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,20 (1 H, s); 4,47 (1 H, dd); 4,25 (1 H, t);
- f) 2- $\alpha$ -4- $\alpha$ -Dihydroxy-3- $\beta$ -(9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-cyclopropylcarboxamid, Schmelzpunkt über 250°C;
- g) 3- $\alpha$ -Hydroxy-4- $\beta$ -(9-(2-chloradenyl))-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, Schmelzpunkt 197–200°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,1 (1 H, s); 4,13 (1 H, q);

Das Ausgangsmaterial trans-3,4-Epoxycyclopentan-1-N-ethylcarboxamid für die Verbindungen c) und d) wurde durch Epoxidation von 3-Cyclopentan-1-N-ethylcarboxamid mit m-Chlorperbenzoesäure, gefolgt von einer chromatografischen Reinigung über Silicagel (unter Verwendung von 2% Methanol in Ethylacetat als Eluierungsmittel), hergestellt.

#### Beispiel 2

- a) Ein gerührtes Gemisch von 58 mg 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(9-(2-chloradenyl))-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid und 1,5 ml frisch destilliertem 2-Phenylethylamin wurde bei 130°C für 14 Stunden erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Das überschüssige 2-Phenylethylamin wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether verrieben. Der nach der Filtration erhaltene Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei man 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid erhielt, die Verbindung der Formel IIa, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung 2-Phenylethylamino hat, R<sup>6</sup> Ethyl ist, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff darstellen; Schmelzpunkt 234–236°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,9 (1 H, s); 4,46 (1 H, t); 4,33 (1 H, t).

Auf ähnliche Weise wurden hergestellt:

- b) 3- $\alpha$ -Hydroxy-4- $\beta$ -(2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, Schmelzpunkt 220–224°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,73 (1 H, s); 3,22 (2 H, q); 2,91 (2 H, t); 2,48 (2 H, t);
- c) 2- $\alpha$ -4- $\alpha$ -Dihydroxy-3- $\beta$ -(2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, Schmelzpunkt 224–226°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,8 (1 H, s); 4,25 (1 H, dd);
- d) 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(2-(2-pyridylethylamino)-9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,93 (1 H, s); 4,47 (1 H, t); 4,37 (1 H, t).

#### Beispiel 3

Zu einer Suspension von 241 mg Natriumhydroxid (60%, gewaschen mit trockenem Ether) in 8 ml Dimethylformamid wurden 932 mg 2-Chloradenin hinzugegeben. Nach zehnmütigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das erhaltene Gemisch mit 800 mg 1- $\beta$ -Hydroxymethyl-2- $\alpha$ -hydroxy-3- $\alpha$ -epoxycyclopentan in 5 ml trockenem Dimethylformamid behandelt und 18 Stunden auf 105°C erhitzt und im Anschluß daran auf Zimmertemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser abgeschreckt und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Umkehrphasen-Octadecylsilan (C<sub>18</sub>)-gebundenem Silicagel chromatografiert (Eluierungsmittel 5% Methanol in Wasser), wobei man a) 2- $\alpha$ -4- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-3- $\beta$ -(9-chloradenyl)-cyclopentan erhielt, Schmelzpunkt 252–254°C, und b) 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -(9-(2-chloradenyl))-cyclopentan, Schmelzpunkt 236–238°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,17 (1 H, s); 4,5 (1 H, dd); 4,04 (1 H, dd).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt: Eine Lösung von 4,15 g 1-Hydroxymethyl-3-cyclopenten in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran und 250 ml Dimethoxyethan wurde mit 4,15 g Selenoxid bei Zimmertemperatur behandelt. Das erhaltene Gemisch wurde bei 70°C 18 Stunden lang erhitzt, anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt und durch Celit filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über 100 g Silicagel chromatografiert (Eluierungsmittel 4% Methanol in Ethylacetat), wobei man trans-1-Hydroxymethyl-2-hydroxy-3-cyclopenten erhielt.

Eine Lösung von 818 g trans-1-Hydroxymethyl-2-hydroxy-3-cyclopenten, 2,2 g m-Chlorperbenzoesäure und 40 ml Dichlormethan wurde bei Zimmertemperatur 80 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt unter vermindertem Druck und der Rückstand zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wäßrige Schicht wurde im Vakuum eingeeengt, wobei man 1-β-Hydroxymethyl-2-α-hydroxy-3-α-4-α-epoxycyclopentan erhielt.

#### Beispiel 4

Eine Suspension von 40 mg Natriumhydrid (60%, gewaschen mit Ether) in 3 ml Dimethylformamid wurde mit 200 mg 2-(2-Phenylethylamino)adenin bei Zimmertemperatur behandelt. Das Rühren wurde bei Zimmertemperatur so lange fortgesetzt, bis das Reaktionsgemisch homogen war. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 160 mg 2-α-Hydroxy-3-α-4-α-epoxycyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid behandelt. Die erhaltene Lösung wurde 14 Stunden lang bei 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Anschluß daran auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit Wasser abgeschreckt, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Das Rohproduktgemisch wurde zuerst über Silicagel chromatografiert und mit 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bis 15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert. Das erhaltene Produkt wurde dann über Umkehrphasen-Octadecylsilan (C<sub>18</sub>)-gebundenem Silicagel chromatografiert und mit bis zu 50% Methanol in Wasser eluiert; dabei erhielt man ein Isomerengemisch, bestehend aus 2-α-3-α-Dihydroxy-4-β-[2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid des Beispiels 2a und 2-α-4-α-Dihydroxy-3-β-[2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid.

Das Ausgangsmaterial 2-(2-Phenylethylamino)adenin erhielt man durch Umsetzen von 2-Chloradenin mit überschüssigem 2-Phenylethylamin bei etwa 140°C.

#### Beispiel 5

Zu einer gerührten Lösung von 2,7 g 4-β-(5-Amino-6-chlor-4-pyrimidinylamino)-2-α-3-α-dimethylen-dioxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid in 40 ml Triethylorthoformiat wurden 0,7 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhielt man 4-β-(6-Chlor-9-purinyl)-2-α-3-α-4-α-dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid als ein Öl, das für die nächste Stufe ohne Reinigung eingesetzt wurde.

Eine Lösung von 2,2 g 4-β-(6-Chlorpurin-9-yl)-2-α-3-α-Dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid in 30 ml gesättigtem methanolischem Ammoniak wurde über Nacht in einem Einschlußrohr erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 55°C in 15 ml 1 N Salzsäure für 1,75 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und man erhielt einen amorphen Feststoff.

Die Chromatografie über eine Schnellsilicagelsäule unter Eluierung mit einem Methanol/Dichlormethan-Gradienten ergab 4-β-(9-Adenyl)-2-α-3-α-dihydroxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid, das mit der Verbindung von Beispiel 16 identisch war.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt: Ein Gemisch von 10,5 g 5,6-Dimethylmethylenedioxy-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-on und 50 ml Ethylamin wurde bei 140°C in einer Stahlbombe über Nacht erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatografie (Silicagel) gereinigt unter Verwendung eines Gradienten von Dichlormethan/Methanol als Eluierungsmittel, wobei man 4-β-Amino-2-α-3-α-dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid erhielt.

Zu einer Lösung von 5,3 g 4-β-Amino-2,α-3,α-dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid in 70 ml n-Butanol wurde 7,5 g 5-Amino-4,6-dichlorpyrimidin gegeben, gefolgt von 9,2 ml Triethylamin. Nachdem das Reaktionsgemisch 24 Stunden lang bei 150°C erhitzt wurde, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Der rohe Feststoff wurde über eine Silicagelsäule chromatografiert und mit einem Hexan/Ethylacetat-Gradienten eluiert, wobei man 4-β-(5-Amino-6-chlor-4-pyrimidinylamino)-2-α-3-α-dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid erhielt.

b) Ähnlich hergestellt wurde 2-α-3-α-Dihydroxy-4-β-[9-(2-chloradenyl)]-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid, die Verbindung von Beispiel 10.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt: Zu einer Lösung von 614 mg 5-Amino-2,4,6-trichlorpyrimidin und 813 mg 4-β-Amino-2-α-3-α-dimethylmethyldioxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid in 15 ml n-Butanol wurde 1 ml trockenes Triethylamin gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde am Rückfluß für 15 Stunden erhitzt und auf Zimmertemperatur abgekühlt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden verdampft und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl aufkonzentriert. Das rohe Produkt wurde über 100 g Silicagel chromatografiert unter Verwendung von 1:1 Hexan und Ethylacetat als Eluierungsmittel. Man erhielt 4-β-(5-Amino-2,6-dichlor-4-pyrimidinylamino)-2-α-3-α-dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid als einen amorphen Feststoff.

#### Beispiel 6

Ein gerührtes Gemisch von 26 mg 2-α-3-α-Dihydroxy-1-β-hydroxymethyl-4-β-[9-(2-chloradenyl)]cyclopentan und 0,3 ml frisch destilliertem 2-Phenylethylamin wurde bei 130°C für 14 Stunden erhitzt und auf Zimmertemperatur abgekühlt.

Überschüssiges 2-Phenylethylamin wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether verrieben. Der nach Filtration erhaltene Feststoff wurde durch Säulenschnellchromatografie gereinigt unter Verwendung einer Packung von Umkehrphasen-Octadecylsilan (C<sub>18</sub>)-gebundenem Silicagel und mit Methanol/Wasser (5:1 bis 1:1) eluiert. Das erhaltene Produkt wurde dann aus Ethanol/Ether kristallisiert, wobei man 2-α-3-α-Dihydroxy-1-β-hydroxymethyl-4-β-[2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl]-cyclopentan erhielt, Schmelzpunkt 118–120°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7,73 (1 H, s); 7,18 (5 H, m); 2,85 (2 H, t).

**Beispiel 7**

Die folgenden Verbindungen der Formel II, worin R<sup>3</sup> Hydroxy darstellt, können im wesentlichen nach den vorstehend beschriebenen generellen Verfahren hergestellt werden.

| Verbindung | R <sup>2</sup>                                                                                                         | R <sup>5</sup>                     | Schmelzpunkt |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| (a)        | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 235–237°C    |
| (b)        | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (c)        | 3,4-Dihydro-5-methoxy-2-H-[1]benzothiopyran-3-ylamino                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (d)        | 2-Indanylamino                                                                                                         | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (e)        | 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthylamino                                                                                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (f)        | 3,4-Dihydro-2-H-[1]-benzopyran-3-ylamino                                                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 228–232°C    |
| (g)        | H                                                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH |              |
| (h)        | SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                         | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (i)        | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (j)        | 2-Cyclohexylethylamino                                                                                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (k)        | 1-Naphthylmethylamino                                                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 223–225°C    |
| (l)        | N-Methyl-2-phenylethylamino                                                                                            | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 194–196°C    |
| (m)        | 2-p-Methoxyphenyl-1-methyl-ethylamino                                                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 210–212°C    |
| (n)        | 2-Phenylpropylamino                                                                                                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (o)        | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> COOH                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (p)        | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (q)        | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |              |
| (r)        | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 173–176°C    |

Die Verbindung (a) konnte vorteilhaft wie folgt hergestellt werden: p-Bromphenylacetonitril wurde zuerst mit t-Butylacrylat unter den Bedingungen der Palladiumacetat katalysierten Heck-Reaktion kondensiert. Das erhaltene Acrylat wurde an einem Palladium-auf-Tierkohle-Katalysator hydriert, gefolgt von einer Reduktion (der Cyan-Gruppe) mit Natriumborhydrid in Anwesenheit von Cobalt(III)-chlorid. Dabei erhielt man t-Butyl-p-(2-aminoethyl)phenylpropionat. Die Kondensation mit 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-4-beta-[9-(2-chloradenyl)]cyclopentan-1-beta-N-ethylcarboxamid ergab den t-Butylester der Verbindung (a), der zur Verbindung (a) mit wäßriger Salzsäure hydrolysiert wurde.

Die Verbindung (b) wurde ähnlich hergestellt. Das Ausgangsmaterial für die Kondensation mit dem 9-(2-Chloradenyl)cyclopentan-Derivat wurde durch Kondensation von p-Hydroxyphenylacetonitril mit t-Butylbromacetat in Gegenwart von Kaliumcarbonat hergestellt.

Das Ausgangsmaterial für die Verbindung (c) wurde wie folgt hergestellt: Zu einem gekühlten Gemisch von 30,6 g m-Methoxybenzenthiole und 54,4 g 45%igem Kaliumhydroxid in 100 ml Dimethylsulfoxid wurden 36,0 g alpha(Brommethyl)-acrylsäure in 25 ml Dimethylsulfoxid in einer solchen Rate gegeben, daß die Reaktionstemperatur bei 50 bis 55°C gehalten wurde. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Ether gewaschen. Nach dem Sauermachen wurde das Produkt mit Ether extrahiert, die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man alpha(3-Methoxybenzenthiolethyl)-acrylsäure erhielt. Dieses Material wurde im 570 ml o-Dichlorbenzen und 7,2 g Triethylamin gelöst und auf 200°C 5 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die Produkte mit Natriumbicarbonatlösung extrahiert, die wäßrige Schicht sauer gemacht und die Produkte mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und man erhielt ein Gemisch aus 3,4-Dihydro-5-methoxy-2-H-[1]-benzothiopyran-3-carbonsäure und 3,4-Dihydro-7-methoxy-2-H-[1]-benzothiopyran-3-carbonsäure.

Dieses Gemisch von Säuren wurden in 500 ml t-Butylalkohol gelöst und mit 17 g Triethylamin und 36 ml Diphenylphosphorylazid behandelt. Nach 5 Stunden am Rückfluß wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ether gelöst und mit 1 N Natriumhydroxid und 1 N Salzsäure gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Silicagel (1 kg) chromatografiert unter Verwendung von Ether/Hexan (1:4) als Eluierungsmittel. Dabei erhielt man nacheinander N-t-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-5-methoxy-2-H-[1]-benzothiopyran-3-amin und N-t-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-7-methoxy-2-H-[1]-benzothiopyran-3-amin.

Eine Lösung von 10 g N-t-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-5-methoxy-2-H-[1]-benzothiopyran-3-amin in 30 ml Trifluoressigsäure wurde eine Stunde bei Zimmertemperatur gehalten. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 1 N Natriumhydroxid behandelt und das Produkt mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man 3,4-Dihydro-5-methoxy-2-H-[1]-benzothiopyran-3-amin als ein Öl erhielt.

Das Ausgangsmaterial für die Verbindung (o) wurde wie folgt hergestellt:

Ein Gemisch von 20 g p-Bromphenyllessigsäure, 30 ml Ether, 1 ml Schwefelsäure und 35 ml Isobutylen wurde in einer geschlossenen Flasche 24 Stunden geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether verdünnt und mit Natriumhydroxidlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde der Ether im Vakuum entfernt, wobei man den t-Butylester als ein Öl erhielt. Ein Gemisch von 9,6 g dieses Materials wurde mit einem Gemisch von 6,1 g N-Vinylphthalimid, 160 mg Palladiumacetat, 800 mg Tri-o-tolylphosphin, 10 ml Acetonitril und 8 ml Diisopropylethylamin 24 Stunden am Rückfluß gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, der erhaltene Niederschlag gesammelt und aus Methanol/Dichlormethan umkristallisiert. Der erhaltene Feststoff wurde bei einem Druck von 400 kPa über 2 g 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator in 100 ml Ethanol und 100 ml Tetrahydrofuran für 16 Stunden bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand am Rückfluß mit 10 ml Hydrazinhydrat und 20 ml Ethanol über zwei Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether verdünnt und mit 5%iger Kaliumhydroxidlösung gewaschen. Der Ether wurde über Magnesiumsulfatlösung getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über Silicagel mit 5%igem ammoniakgesättigtem Methanol in Dichlormethan als Eluierungsmittel chromatografiert, wobei man p-(t-Butoxycarbonylmethyl)-2-phenethylamin als ein Öl erhielt.

Das Ausgangsmaterial für die Verbindung (p) wurde wie folgt hergestellt: Ein Gemisch aus 6g p-Bromphenyllessigsäure in 100ml Dichlormethan und 5ml Oxalylchlorid wurde bei Zimmertemperatur 16 Stunden gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit überschüssigem Dimethylamin bei Zimmertemperatur behandelt. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei erhielt man p-Brom-N,N-dimethylphenylacetamid als ein Öl, das wie für das Ausgangsmaterial oben in p-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-2-phenethylamin umgewandelt wurde.

#### Beispiel 8

480mg 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -(5-amino-2,6-dichlor-4-pyrimidinylamino)-cyclopentan wurden mit 8,0ml Triethylorthoformiat und 0,1 ml konzentrierter Salzsäure behandelt und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Im Anschluß daran wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum aufkonzentriert und das als Rückstand angefallene Öl in 20 ml gesättigtem methanolischen Ammoniak gelöst. Die Lösung wurde in ein Einschlußrohr gegeben und 12–16 Stunden bei 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 30 ml 1 N HCl bei 60°C zwei Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Schnellchromatografie über ein Umkehrphasen-Octadecylsilan ( $C_{18}$ )-gebundenes Silicagel gereinigt, wobei zuerst mit Wasser und dann mit 5%, 10% und 20% Methanol in Wasser eluiert wurde. Dabei erhielt man 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -(2-chlor-9-adenyl)-cyclopentan (siehe Beispiel 3); NMR ( $CD_3OD$ ): 8,2 (1 H, s); 4,50 (1 H, dd); 4,03 (1 H, dd); 3,70 (2 H, m); 2,46 (1 H, m); 2,25 (1 H, m); 1,90 (1 H, m).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt: Ein Gemisch von 5,2g Methyl-4- $\beta$ -amino-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dihydroxy-cyclopentan-1- $\beta$ -carboxylat (Tetrahedron Letters 1981, 2331), 3,4g 5-Amino-2,4,6-trichlorpyrimidin und 5,2ml Triethylamin in 60ml n-Butanol wurde am Rückfluß 16 Stunden unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Lösung wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, getrocknet über Magnesiumsulfat und bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenschnellchromatografie über Silicagel gereinigt, mit Ethylacetat und dann mit 10% Methanol/Ethylacetat eluiert, wobei man Methyl-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dihydroxy-4- $\beta$ -(5-amino-2,6-dichlor-4-pyrimidinyl-amino)cyclopentan-1- $\beta$ -carboxylat als einen weißen Feststoff erhielt. NMR ( $CH_3OD$ ): 4,43 (1 H, q); 4,25 (1 H, t); 3,95 (1 H, t); 3,72 (3 H, s); 2,94 (1 H, m); 2,60 (1 H, m); 1,70 (1 H, m).

466mg Calciumchlorid und 320mg Natriumvorhydrid wurden in 30ml Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur zusammengegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur eine Stunde gerührt, und dann wurden 700mg Methyl-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dihydroxy-4- $\beta$ -(5-amino-2,6-dichlor-4-pyrimidinylamino)-cyclopentan-1- $\beta$ -carboxylat in 30ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur zwei Tage gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 14 ml zwei weitere Stunden fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, wobei man einen amorphen Feststoff erhielt. Das rohe Produktgemisch wurde durch Säulenschnellchromatographie über Umkehrphasen-Octadecylsilan ( $C_{18}$ )-gebundener Silicagelpackung gereinigt unter Eluierung mit Methanol/Wasser (zuerst 1:9, dann 2:8, dann 3:7). Dabei erhielt man 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -(5-amino-2,6-dichlor-4-pyrimidinylamino)cyclopentan; NMR ( $CD_3OD$ ): 4,40 (1 H, q); 3,9 (2 H, dd); 3,6 (2 H, dd); 2,4 (1 H, m); 2,15 (1 H, m); 1,28 (1 H, m).

#### Beispiel 9

150mg 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -(2-chlor-9-adenyl)cyclopentan wurden mit 3,0ml Phenethylamin behandelt und das Gemisch bei 130°C für 5,5 Stunden erhitzt. Der Rückstand wurde mit einem Ethylether/Wasser-Gemisch verrieben. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit dem unlöslichen Material vereinigt und zu einem Öl eingeeengt. Das rohe Produktgemisch wurde durch Säulenschnellchromatografie über Umkehrphasen- $C_{18}$ -Octadecylsilan ( $C_{18}$ )-gebundene Silicagelpackung gereinigt und zuerst mit Wasser und anschließend mit 10%, 30%, 50% Methanol in Wasser eluiert. Dabei erhielt man 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -(2-(2-phenethylamino)-9-adenyl)cyclopentan als einen weißen Feststoff. Schmelzpunkt 149–150°C; NMR ( $d_6$ -DMSO): 7,75 (1 H, s); 7,28 (5 H, m); 6,7 (2 H, bs); 6,22 (1 H, t); 5,00 (1 H, d); 4,69 (1 H, t); 4,53 (2 H, m); 4,37 (2 H, t); 3,84 (1 H, m).

#### Beispiel 10

a) Zu 2,5g (+)-4- $\beta$ -(5-Amino-2,6-dichlor-4-pyrimidinyl-amino)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid wurden 40ml Triethylorthoformiat und 0,5 ml konzentrierte Salzsäure bei Zimmertemperatur gegeben. Nach dreistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch unter Hochvakuum aufkonzentriert, wobei ein gelbes Öl anfiel. Das Öl wurde in 100ml gesättigter Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst und bei 65–70°C in einem Stahl-Druckreaktor über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Zimmertemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, wobei das Rohprodukt anfiel. Die Chromatografie über Silicagel unter Eluierung mit Dichlormethan mit bis zu 10% Methanolgehalt ergab (+)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dimethylmethylenedioxy-4- $\beta$ -(2-chlor-9-adenyl)-cyclopentan-1- $\beta$ -ethylcarboxamid als einen weißen amorphen Feststoff;  $\alpha_D^{20} = +2,80^\circ$  (c = 1,5; Methanol); NMR ( $CD_3OD$ ): 8,25 (1 H, s); 5,05 (2 H, m); 3,23 (2 H, q); 2,94 (1 H, m); 2,54 (2 H, t); 1,58 (3 H, s); 1,31 (3 H, s); 1,12 (3 H, t).

Ein Gemisch von 1,8g (+)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dimethylmethylenedioxy-4- $\beta$ -(2-chlor-9-adenyl)cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid und 40 ml 1 N Salzsäure wurde bei 60°C drei Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Methanol und Ether verrieben, dann gesammelt und unter Vakuum getrocknet. Dabei erhielt man (–)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(2-chlor-9-adenyl)cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid-Hydrochlorid; Schmelzpunkt 190°C (Zers.);  $\alpha_D^{20} = -8,70^\circ$  (c = 0,77, Methanol); NMR ( $CD_3OD$ ): 9,29 (1 H, s); 4,48 (1 H, dt); 4,23 (1 H, dt); 2,90 (1 H, m); 2,70 (1 H, m); 2,24 (1 H, m); 1,16 (3 H, t).

b) Ähnlich hergestellt wurde (+)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(2-chlor-9-adenyl)cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid.

Die optisch aktiven Ausgangsmaterialien wurden wie folgt hergestellt:

Racemisches 4- $\beta$ -Amino-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid (Beispiel 5; 5,4g) wurde mit 8,90g (–)-Dibenzoyl-L-weinsäure-Monohydrat in 100ml siedendem Ethanol vereinigt und langsam auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen. Die gebildeten Kristalle wurden gesammelt, mit kaltem Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet,

wobei man farblose Nadeln erhielt;  $\alpha_D^{25} = -66,69^\circ$  ( $c = 1,09$ , Methanol). Das (-)-4- $\beta$ -Amino-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid-Dibenzoyl-L-weinsäuresalz wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit überschüssigem Natriumbicarbonat behandelt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat verrieben. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum aufkonzentriert, wobei man (-)-4- $\beta$ -Amino-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dimethylmethylen-dioxy-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid als ein gelbes Öl erhält;  $\alpha_D^{25} = -31,15^\circ$  ( $c = 2,27$ , Methanol); NMR ( $CDCl_3$ ): 4,81 (1H, dd); 4,39 (1H, d); 3,26 (2H, m); 1,80 (1H, dt).

Das Filtrat der Kristallisation des linksdrehenden Salzes wurde unter Vakuum eingeengt und der Rückstand mit überschüssigem wäßrigen Natriumbicarbonat behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat verrieben. Das unlösliche Material wurde gesammelt und das Filtrat unter Vakuum eingeengt, wobei man ein gelbes Öl erhielt. Das Öl wurde mit 4000g (+)-Dibenzoyl-D-weinsäure-Monohydrat in 90ml siedendem Ethanol vereinigt, dann ließ man das Gemisch langsam auf Zimmertemperatur abkühlen. Die erhaltenen Kristalle wurden gesammelt, mit kaltem Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet, wobei man das rechtsdrehende Salz als farblose Plättchen erhielt;  $\alpha_D^{25} = +68,41^\circ$  ( $c = 1,14$ ;  $CD_3OD$ ); NMR ( $CDCl_3$ ): 6,55 (1H, s); 4,81 (2H, dd); 4,4 (2H, d); 3,5 (1H, s); 3,29 (2H, q); 2,77 (1H, m); 2,4 (1H, m); 1,8 (1H, t); 1,48 (3H, s); 1,29 (3H, s); 1,13 (3H, t).

(+)-4- $\beta$ -Amino-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid-Dibenzoyl-D-tartrat (7,04g) wurde in Wasser gelöst und mit überschüssigem  $NaHCO_3$  behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat verrieben. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingeengt, wobei man (+)-4- $\beta$ -Amino-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid als ein gelbes Öl erhielt;  $\alpha_D^{25} = +32,26^\circ$  ( $c = 1,52$ ; Methanol); NMR ( $CDCl_3$ ): 4,81 (1H, dd); 4,41 (1H, d); 3,29 (2H, m); 1,84 (1H, dt).

Zu einer Lösung von 2,016g 5-Amino-2,5,6-trichlor-pyrimidin und 2,32g (+)-4- $\beta$ -Amino-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid in 40ml n-Butanol wurden 2,8ml Triethylamin gegeben und das erhaltene Gemisch bei Rückfluß unter Stickstoffatmosphäre über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Ethylacetatlösung wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingeengt, wobei man einen dunklen amorphen Feststoff erhielt. Das Rohprodukt wurde über Silicagel chromatografiert unter Eluierung mit Ethylacetat, Hexan (1:2 bis 4:1), wobei man (+)-4- $\beta$ -(5-Amino-2,6-dichlor-4-pyrimidinylamino)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -dimethylmethylenedioxy-cyclopentan-1- $\beta$ -ethylcarboxamid als einen weißen amorphen Feststoff erhielt;  $\alpha_D^{25} = +27,36^\circ$  ( $c = 1,2$ ; Methanol); NMR ( $CDCl_3$ ): 5,95 (1H, bs); 4,72 (2H, t); 4,51 (1H, d); 3,31 (2H, m); 2,84 (1H, d); 2,55 (1H, m); 1,93 (1H, d); 1,49 (3H, s); 1,29 (3H, s); 1,18 (3H, t).

Ähnlich ergab die Kondensation von 5-Amino-2,4,6-trichlorpyrimidin mit dem linksdrehenden Amin das entsprechend linksdrehende Zwischenprodukt.

#### Beispiel 11

a) 3,1gt-Butyl-p-(2-aminoethyl)-phenylpropionat wurden mit 500mg (-)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -(2-chlor-9-adenyl)cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid,  $\alpha_D^{25} = -8,70^\circ$  ( $c = 0,77$ ; Methanol) vereinigt und bei  $120^\circ C$  unter Stickstoffatmosphäre 5 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit Ether verrieben. Das unlösliche Material wurde abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde mit Wasser verrieben und das unlösliche Material gesammelt und unter Vakuum getrocknet, wobei man 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-(p-(2-t-butoxycarbonyl)ethyl)-phenethylamino]-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid als einen hellweißen Feststoff erhielt; Schmelzpunkt  $215^\circ C$  (Zersetzung); NMR ( $CDCl_3$ ): 7,9 (1H, s); 7,13 (4H, q); 4,68 (1H, q); 4,47 (1H, t); 4,32 (1H, t); 3,58 (2H, t); 3,23 (2H, q); 2,82 (4H, m); 2,5 (2H, t); 1,4 (9H, s); 1,14 (3H, t); wobei dies die optische Antipode der Verbindung der Formel II a ist, worin  $R^2$  p-(t-butoxycarbonyl)ethylphenethylamino ist,  $R^7$  und  $R^8$  Wasserstoff sind und  $R^6$  Ethyl darstellt.

b) Ähnlich hergestellt wurde die optische Antipode, die sich aus dem entsprechenden rechtsdrehenden Ausgangsmaterial ergab.

c) Ähnlich hergestellt wurde das racemische 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-(p-(t-butoxycarbonyl)ethyl)phenethylamino]-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, Schmelzpunkt  $206-208^\circ C$ , unter Verwendung des racemischen Ausgangsmaterials.

t-Butyl-p-(2-aminoethyl)-phenylpropionat wurde wie folgt hergestellt: 50g p-Bromphenylacetonitril, 46g t-Butylacrylat, 575mg Palladium(II)acetat und 3,1g Tri-o-tolylphosphin wurden mit 125ml Triethylamin in einem Stahl-Druckreaktor vereinigt und 16 Stunden auf  $140^\circ C$  erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und in 500ml 3N Salzsäure von  $0^\circ C$  gegossen. Die Feststoffe wurden in Ethylacetat extrahiert, und die Ethylacetatlösung wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit Ether/Hexan (1:1) verrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet. Dabei erhielt man t-Butyl-p-(cyanmethyl)phenylacrylat; Schmelzpunkt  $80-82^\circ C$ ; NMR ( $CDCl_3$ ): 7,5 (2H, d); 7,32 (2H, d); 6,39 (2H, d); 3,78 (2H, s); 1,52 (9H, s).

6,0g t-Butyl-p-(cyanmethyl)phenylacrylat wurden mit 600mg 10%igem Palladium-auf-Kohle in 80ml Isopropanol und 24ml 1N Salzsäure vermischt und mit Wasserstoff bei Zimmertemperatur behandelt. Nach 8 Stunden bei 300kPa wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet, wobei man t-Butyl-p-(2-aminoethyl)phenylpropionat-Hydrochlorid als einen weißen Feststoff erhielt. Das Hydrochloridsalz wurde zwischen Ethylacetat und 1N Natriumhydroxid verteilt. Der Ethylacetatextrakt wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Filtration und Aufkonzentrierung des Filtrats ergab t-Butyl-p-(2-aminoethyl)-phenylpropionat als ein gelbes Öl; NMR ( $CDCl_3$ ): 7,1 (4H, s); 2,98 (2H, t); 2,73 (2H, t); 2,5 (2H, t); 2,02 (2H, s); 1,42 (9H, s).

**Beispiel 12**

- a) 160 mg optisch aktives 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-(p-(t-butoxycarbonyl)ethyl)phenethylamino]-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid vom Beispiel 11 a wurden mit 20 ml 1 N Salzsäure behandelt und eine Stunde auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand mit Ethanol behandelt, abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Dabei erhielt man (-)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-(p-(2-carboxyethyl)phenethylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid-Hydrochlorid als einen weißen Feststoff; Schmelzpunkt 243–245°C;  $\alpha_D^{25} = -4,34^\circ$  (c = 0,99; DMSO); NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,11 (1 H, s); 7,18 (4 H, q); 4,76 (1 H, q); 4,5 (1 H, m); 4,28 (1 H, m); 3,75 (2 H, dt); 3,24 (2 H, q); 2,94 (2 H, t); 2,95 (4 H, t); 2,44 (4 H, t); 2,3 (1 H, m); 1,16 (3 H, t). Dies ist die linksdrehende Antipode der Verbindung der Formel II a, worin R<sup>2</sup> p-(Carboxyethyl)-phenethylamino, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff und R<sup>6</sup> Ethyl darstellen.
- b) Auf ähnliche Weise wurde die entsprechende rechtsdrehende Antipode hergestellt; Schmelzpunkt 242–245°C;  $\alpha_D^{25} = +3,48$  (DMSO).
- c) Auf ähnliche Weise wurde die racemische Verbindung hergestellt (Beispiel 7 a), Schmelzpunkt 235–237°C.

**Beispiel 13**

Die Behandlung von (-)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-(p-(2-carboxyethyl)phenethylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid-Hydrochlorid mit Ethanol und konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator über Nacht unter Rückflußbedingungen ergab nach Aufarbeitung (-)-2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-(p-(2-ethoxycarbonyl)ethyl-phenethylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 4,05 (q, 2 H); 1,29 (t, 3 H).

**Beispiel 14**

Ein Gemisch von 18 mg 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxy-methyl-4- $\beta$ -(2-chlor-9-adenyl)cyclopentan (Beispiel 3), 100 mg Natriumhydrogensulfid und 0,5 ml N,N-Dimethylformamid wurde bei 140°C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit 0,1 N Salzsäure bei pH 6 neutralisiert und anschließend bei vermindertem Druck eingeeengt, um zu rohem 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -(thio-9-adenyl)cyclopropan zu gelangen. Das rohe Produkt wurde in einem Gemisch von 3 ml Ethanol, 1 ml 0,25 N Natriumhydroxid und 0,5 ml Allylbromid gelöst und das Gemisch bei Zimmertemperatur 20 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, mit 0,1 N Salzsäure auf pH 7 neutralisiert, dann unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man einen amorphen Feststoff erhielt. Schnellchromatografie des rohen Produktes auf einer Umkehrphasen-C<sub>18</sub>-Säule unter Eluierung mit Wasser/Methanol (3:2) ergab 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -(2-allylthio-9-adenyl)cyclopentan: Schmelzpunkt 126–128°C; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,2 (1 H, s); 6,0 (1 H, m); 5,3 (1 H, dd); 5,1 (1 H, dd); 4,75 (1 H, m); 4,58 (1 H, m); 4,05 (1 H, dd); 3,8 (1 H, m); 3,67 (1 H, m); 2,4 (1 H, m); 2,24 (1 H, m); 2,02 (1 H, m).

**Beispiel 15**

Die Behandlung von 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Diacetoxy-4- $\beta$ -[2-(2-phenylethylamino)-6-chlor-9-purinyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid mit gesättigtem methanolischen Ammoniak bei 100°C im Verschlußrohr ergab 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-(2-phenethylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid von Beispiel 2 a.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt: Zu einer Lösung von 740 mg 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dimethylmethylenedioxy-4- $\beta$ -(5-amino-2,6-dichlor-4-pyrimidinylamino)cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid in 10 ml Triethylorthoformiat wurden 0,15 ml konzentrierte Salzsäure bei Zimmertemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden gerührt und im Anschluß daran unter vermindertem Druck aufkonzentriert, wobei man ein Öl erhielt. Eine Lösung des Öles in n-Butanol wurde danach 4 Stunden am Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Nach Abdampfung aller flüchtigen Bestandteile erhielt man das rohe Produkt, das anschließend durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt wurde. Die Eluierung mit 4% Methanol in Dichlormethan ergab 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dimethylmethylenedioxy-4- $\beta$ -(2,6-dichlor-9-purinyl)cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid; NMR (CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>): 8,2 (1 H, s); 2,1–2,9 (3 H, m).

Eine Lösung von 60 mg 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dimethylmethylenedioxy-4- $\beta$ -(2,6-dichlor-9-purinyl)cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid in 5 ml 1 N Salzsäure wurde fünf Stunden am Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man das Rohprodukt erhielt. Das Rohprodukt wurde in 3 ml Ethanol gelöst, 0,1 ml Phenylethylamin wurden hinzugegeben und die Lösung am Rückfluß 5 Stunden erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile abgedampft. Der erhaltene rohe Feststoff wurde durch Chromatografie über eine Umkehrphasen-C<sub>18</sub>-Packung gereinigt und mit Wasser/Methanol (8:1 bis 5:1) eluiert, wobei man 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-(2-phenylethylamino)-6-hydroxy-9-purinyl]cyclopentan-1- $\beta$ -ethylcarboxamid erhielt; NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8,3 (1 H, s); 7,2–7,4 (5 H, m); 4,85 (1 H, q); 4,45 (1 H, dd); 4,3 (1 H, dd); 3,15 (1 H, t); 2,95 (1 H, t); 2,84 (1 H, m); 2,62 (1 H, m); 2,2 (1 H, m).

Die selektive Acetylierung unter Benutzung eines für eine ähnliche Umwandlung erläuterten Verfahrens in Can. J. Chem. 59, 2601 (1981) ergab 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Diacetoxy-4- $\beta$ -[2-(2-phenylethylamino)-6-hydroxy-9-purinyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid. Die Chlorierung mit Phosphoroxychlorid und Diethylanilin ergab 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Diacetoxy-4- $\beta$ -[2-(2-phenylethylamino)-6-chlor-9-purinyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid.

**Beispiel 16**

Die folgenden Verbindungen wurden im wesentlichen nach den Verfahrensweisen in den vorstehenden Beispielen hergestellt:

- 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-chlor-N<sub>6</sub>-(2-N-pyrrolylcyclohexyl)-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, Schmelzpunkt über 150°C (Zers.);
- 3- $\alpha$ -Hydroxy-4- $\beta$ -[2-(3-phenylpropylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid, Schmelzpunkt 185–186°C;
- 3- $\alpha$ -Hydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -[2-(3-phenylpropylamino)-9-adenyl]cyclopentan;
- 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-4- $\beta$ -[2-anilin-9-adenyl]cyclopentan-1- $\beta$ -N-ethylcarboxamid;
- 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -[2-(2-phenethylthio)-9-adenyl]cyclopentan;
- 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -[2-(p-(2-carboxyethyl)phenethylamino)-9-adenyl]cyclopentan;
- 2- $\alpha$ -3- $\alpha$ -Dihydroxy-1- $\beta$ -hydroxymethyl-4- $\beta$ -[2-anilin-9-adenyl]cyclopentan.

**Beispiel 17**

a) Herstellung von 10000 Tabletten mit jeweils 10 mg an wirksamer Substanz

**Zusammensetzung**

|                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-4-beta-(9-adenyl)-cyclopentan-1-beta-N-ethylcarboxamid | 100,00 g   |
| Lactose                                                                          | 2 400,00 g |
| Maisstärke                                                                       | 125,00 g   |
| Polyethylenglykol 6 <sup>000</sup>                                               | 150,00 g   |
| Magnesiumstearat                                                                 | 40,00 g    |
| gereinigtes Wasser                                                               | q. s.      |

**Verfahrensweise**

Alle pulverförmigen Bestandteile wurden durch ein Sieb mit Öffnungen von 0,6 mm gegeben. Dann wurden die Wirkstoffsubstanz, Lactose, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke in einem geeigneten Mischer vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wurde in 65 ml Wasser suspendiert und die Suspension zu der siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 260 ml Wasser hinzugesetzt. Die gebildete Paste wurde zu den Pulvern gegeben, die granuliert wurden, erforderlichenfalls mit einer zusätzlichen Menge Wasser. Die Granulate wurden über Nacht bei 35 °C getrocknet, über ein Sieb mit Öffnungen von 1,2 mm gebrochen und zu Tabletten verpreßt, wobei man mit konkaven, oben zweigeteilten Formen arbeitete.

b) Herstellung von 1000 Kapseln mit jeweils 10 mg an wirksamem Bestandteil

**Zusammensetzung**

|                                                                                                   |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-4-beta-[2-(2-phenylethylamino)-9-adenyl]cyclopentan-1-beta-N-carboxamid | 10,00 g  |
| Lactose                                                                                           | 207,00 g |
| modifizierte Stärke                                                                               | 80,00 g  |
| Magnesiumstearat                                                                                  | 3,00 g   |

**Verfahrensweise**

Alle pulverförmigen Bestandteile wurden durch ein Sieb mit Öffnungen von 0,6 mm gegeben. Dann wurde die Wirkstoffsubstanz in einen geeigneten Mischer gegeben und zuerst mit dem Magnesiumstearat, dann mit der Lactose und der Stärke bis zur Homogenität vermischt. Hartgelatine-kapseln Nr. 2 wurden jeweils mit 300 mg dieses Gemisches gefüllt, wobei man mit einer Kapselfüllmaschine arbeitete.

c) Auf ähnliche Weise wurden Kapseln und Tabletten mit anderen hier beschriebenen Verbindungen hergestellt, z. B. mit 2-alpha-3-alpha-Dihydroxy-4-beta-[2-(p-carboxyethyl-phenethyl-amino)-9-adenyl]cyclopentan-1-beta-N-ethylcarboxamid-Hydrochlorid.

