



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 19 682 T2** 2008.01.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 455 792 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 19 682.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/13761**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 804 578.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/049741**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.12.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.06.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **18.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/5377** (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

01129228 10.12.2001 EP

(73) Patentinhaber:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**FLOHR, Alexander, CH-4054 Basel, CH;
JAKOB-ROETNE, Roland, 79595 Inzlingen, DE;
NORCROSS, Roger David, CH-4310 Rheinfelden,
CH; RIEMER, Claus, 79110 Freiburg, DE**

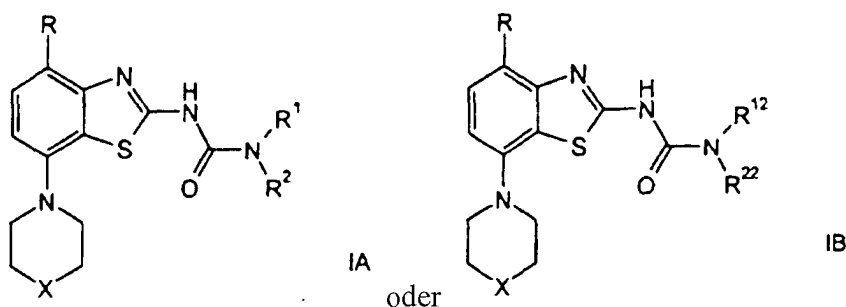
(54) Bezeichnung: **Harnstoffe von 1-Aminobenzothiazolen als Adenosin-Modulatoren**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formeln



worin

R C₁₋₆-Alkoxy oder Halogen ist;

R¹ und R² zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, heterocyclische Ringe bilden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan,

3-endo-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan,

2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan,

1-Oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan,

3-Aza-spiro[5.5]undecan,

8-Aza-spiro[4.5]decan,

1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan,

1,8,8-Trimethyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan,

[1,4]Oxazepan,

2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan,

8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan,

1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan,

2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan,

3-Aza-bicyclo[3.2.1]octan,

wobei die Ringe unsubstituiert oder durch C₁₋₆-Alkyl substituiert sein können, R¹² C₁₋₆-Alkyl ist und

R²² Cycloalkyl, substituiert durch ein oder zwei Substituenten, ist, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy, ausgewählt sind;

X -O- oder -CH₂- ist; und

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist

und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon.

[0002] Die Verbindungen können zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosin-A_{2A}-Rezeptorsystem in Verbindung stehen, verwendet werden. Solche Krankheiten umfassen die Alzheimer-Krankheit, die Parkinson-Krankheit, die Huntington-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Arzneimittelabhängigkeit, wie von Amphetamin, Kokain, Opioiden, Ethanol, Nikotin, Carnabinoiden, oder Asthma, allergische Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Krampfanfall und Substanzmißbrauch. Ferner können Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikrampfmittel und Kardioprotektiva für Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung und Herzversagen nützlich sein. Die am stärksten bevorzugten Indikationen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die, die auf der A_{2A}-Rezeptor-antagonistischen Aktivität basieren und die Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassen, zum Beispiel die Behandlung oder Vorbeugung von Alzheimer-Krankheit, bestimmten depressiven Erkrankungen, Arzneimittelabhängigkeit, Neuroprotektion und Parkinson-Krankheit sowie ADHD.

[0003] Es ist überraschend herausgefunden worden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel IA und IB Adenosinrezeptorliganden sind. Genauer gesagt, haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine gute Affinität für den A_{2A}-Rezeptor und eine hohe Selektivität für die A₁- und A₃-Rezeptoren.

[0004] Adenosin moduliert einen breiten Bereich an physiologischen Funktionen durch Wechselwirkung mit spezifischen Zelloberflächenrezeptoren. Das Potential von Adenosinrezeptoren als Arzneimitteltargets wurde zunächst 1982 untersucht. Adenosin ist sowohl strukturell als auch metabolisch mit den bioaktiven Nukleotiden Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP) und cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP); mit dem biochemischen Methylierungsmittel S-Adenosyl-L-methion (SAM); und

strukturell mit den Coenzymen NAD, FAD und Coenzym A₁ und mit RNA verwandt. Zusammen sind Adenosin und diese verwandten Verbindungen bei der Regulierung von vielen Aspekten des Zellstoffwechsels und bei der Modulierung verschiedener Aktivitäten des zentralen Nervensystems wichtig.

[0005] Die Rezeptoren für Adenosin sind als A₁-, A_{2A}-, A_{2B}- und A₃-Rezeptoren klassifiziert worden, die zu der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Die Aktivierung von Adenosinrezeptoren durch Adenosin initiiert den Signaltransduktionsmechanismus. Diese Mechanismen hängen von dem Rezeptor-assoziierten G-Protein ab. Jeder der Adenosinrezeptorsubtypen ist klassisch durch das Adenylatcyclaseeffektorsystem charakterisiert worden, welches cAMP als zweiten Messenger nutzt. Die A₁- und A₃-Rezeptoren, die mit G_i-Proteinen gekoppelt sind, inhibieren die Adenylatcyclase, was zur Verringerung der zellulären cAMP-Niveaus führt, während die A_{2A}- und A_{2B}-Rezeptoren an die G_s-Proteine koppeln und die Adenylatcyclase aktivieren, was zur Erhöhung der zellulären cAMP-Niveaus führt. Es ist bekannt, daß das A₁-Rezeptorsystem die Aktivierung von Phospholipase C und die Modulierung von sowohl Kalium- als auch Calciumionenkanälen umfaßt. Der A₃-Subtyp stimuliert zusätzlich zu seiner Assoziation mit Adenylatcyclase auch die Phospholipase C und aktiviert so die Calciumionenkanäle.

[0006] Der A₁-Rezeptor (326 bis 328 Aminosäuren) wurde aus verschiedenen Spezies (hundartige Raubtiere, Mensch, Ratte, Hund, Huhn, Rind, Meerschweinchen) mit 90- bis 95%iger Sequenzidentität unter den Säuger-spezies geklont. Der A_{2A}-Rezeptor (409 bis 412 Aminosäuren) wurde aus hundeartigem Raubtier, Ratte, Mensch, Meerschweinchen und Maus geklont. Der A_{2B}-Rezeptor (332 Aminosäuren) wurde aus Mensch und Maus mit 45%iger Homologie von menschlichen A_{2B}- mit menschlichen A₁- und A_{2A}-Rezeptoren geklont. Der A₃-Rezeptor (317 bis 320 Aminosäuren) wurde aus Mensch, Ratte, Hund, Kaninchen und Schaf geklont.

[0007] Die A₁- und A_{2A}-Rezeptorsubtypen sollen komplementäre Rollen bei der Adenosinregulierung der Energiezufuhr spielen. Adenosin, das ein Stoffwechselprodukt von ATP ist, diffundiert aus der Zelle und agiert lokal unter Aktivierung der Adenosinrezeptoren, wodurch der Sauerstoffbedarf (A₁) verringert oder die Sauerstoffzufuhr (A_{2A}) erhöht wird, und so das Gleichgewicht von Energiezufuhr : Bedarf innerhalb des Gewebes wiederhergestellt wird. Die Wirkungen der beiden Subtypen sind, die Menge an verfügbarem Sauerstoff für das Gewebe zu erhöhen und die Zellen gegen Schäden zu schützen, die durch ein kurzzeitiges Sauerstoffungleichgewicht verursacht werden. Eine der wichtigen Funktionen von endogenem Adenosin ist die Verhinderung von Schäden während Traumata, wie Hypoxie, Ischämie, Hypertension und Krampfkaktivität.

[0008] Außerdem ist bekannt, daß das Binden des Adenosinrezeptoragonisten an Mastzellen, die den Ratten-A₃-Rezeptor exprimieren, zu erhöhten Inositoltriphosphat- und intrazellulären Calciumkonzentrationen führt, welche die Antigen-induzierte Sekretion von Entzündungsmediatoren verstärken. Deshalb spielt der A₃-Rezeptor eine Rolle bei der Vermittlung von Asthmaanfällen und anderen allergischen Reaktionen.

[0009] Adenosin ist ein Neuromodulator, der viele Aspekte der physiologischen Gehirnfunktion modulieren kann. Endogenes Adenosin, eine zentrale Verbindung zwischen Energiestoffwechsel und neuronaler Aktivität, variiert in Abhängigkeit des Verhaltenszustandes und der (patho)-physiologischen Zustände. Unter den Bedingungen des erhöhten Bedarfs und der verringerten Verfügbarkeit von Energie (wie Hypoxie, Hypoglykämie und/oder übermäßiger neuronaler Aktivität) stellt Adenosin einen starken Schutz-Feedback-Mechanismus dar. Das Interagieren mit Adenosinrezeptoren stellt ein vielversprechendes Ziel für einen therapeutischen Eingriff in eine Vielzahl von neurologischen und psychiatrischen Krankheiten dar, wie Epilepsie, Schlaf, Bewegungs-erkrankungen (Parkinson- oder Huntington-Krankheit), Alzheimer-Krankheit, Depression, Schizophrenie oder Sucht. Einer Erhöhung der Neurotransmitterfreisetzung folgen Traumata, wie Hypoxie, Ischämie und Anfälle. Diese Neurotransmitter sind schließlich für die Nervendegeneration und den Nerventod verantwortlich, was Hirnschädigung oder Tod des Individuums verursacht. Die Adenosin-A₁-Agonisten, die die zentralen Inhibitor-wirkungen von Adenosin imitieren, können deshalb als Neuroprotektiva nützlich sein. Adenosin ist als ein endogenes Antikrampfmittel vorgeschlagen worden, welches die Glutamatfreisetzung aus Exzitorneuronen inhibiert und Neuronenentzündung inhibiert. Adenosinagonisten können deshalb als Antiepileptika verwendet werden. Adenosinantagonisten stimulieren die Aktivität des ZNS und sind nachweislich als Wahrnehmungsverstärker wirksam. Selektive A_{2A}-Antagonisten weisen therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung verschiedener Formen von Demenz, beispielsweise Alzheimer-Krankheit, und neurodegenerativer Erkrankungen, beispielsweise Schlaganfall, auf. Adenosin-A_{2A}-Rezeptorantagonisten modulieren die Aktivität der Striatum-GABA-ergischen Neuronen und regulieren glatte und gut-koordinierte Bewegungen, was eine wirksame Therapie der Parkinson-Symptome bietet. Adenosin ist ebenso in eine Vielzahl von physiologischen Verfahren verwickelt, die in Sedierung, Hypnose, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atmung, Depression und Drogenabhängigkeit (Amphetamin, Kokain, Opioide, Ethanol, Nikotin, Cannabinoide) involviert sind. Arzneimittel, die als Adenosinrezeptoren agieren, weisen deshalb therapeutische Wirkung als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel,

Antipsychotika, Anxiolytika, Analgetika, Atmungsanregungsmittel, Antidepressiva und zur Behandlung von Drogenmißbrauch auf. Sie können ebenso bei der Behandlung von ADHD (Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung) verwendet werden.

[0010] Eine wichtige Rolle für Adenosin im Herz-Kreislauf-System ist als ein Kardioprotektivum. Die Niveaus an endogenem Adenosin erhöhen sich als Antwort auf Ischämie und Hypoxie, und schützen Herzgewebe während und nach dem Trauma (Präkonditionierung). Durch die Wirkung auf den A_1 -Rezeptor können die Adenosin- A_1 -Agonisten gegen die Verletzung schützen, die durch Myokardischämie und Reperfusion verursacht wird. Der Modulationseinfluß von A_{2a} -Rezeptoren auf die adrenerge Funktion kann Auswirkungen auf eine Vielzahl von Krankheiten, wie Koronarerkrankung und Herzversagen, haben. A_{2a} -Antagonisten können in Situationen, bei denen eine verbesserte antiadrenerge Antwort wünschenswert ist, wie während akuter Myokardischämie, von therapeutischem Nutzen sein. Selektive Antagonisten auf A_{2a} -Rezeptoren können ebenso die Wirksamkeit von Adenosin beim Beenden der supraventrikulären Arrhythmie verstärken.

[0011] Adenosin moduliert viele Aspekte der Nierenfunktion, einschließlich Reninfreisetzung, glomeruläre Filtrationsrate und Nierendurchblutung. Die Verbindungen, die die Nierenwirkungen von Adenosin antagonisieren, weisen Potential als Nierenschutzmittel auf. Außerdem können Adenosin- A_3 - und/oder - A_{2B} -Antagonisten bei der Behandlung von Asthma und anderen allergischen Reaktionen und/oder bei der Behandlung von Diabetes mellitus und Fettleibigkeit nützlich sein.

[0012] Zahlreiche Dokumente beschreiben das derzeitige Wissen über Adenosinrezeptoren, beispielsweise die folgenden Veröffentlichungen:

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,
 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,
 J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,
 J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,
 J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,
 J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,
 J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,
 Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999),
 Am. J. Physiol., 276, H1113-1116, (1999) oder
 Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. 362, 375-381, (2000).

[0013] Ferner beschreibt WO 01/57008 Benzothiazolylharnstoffderivate und deren Verwendung als Proteinkinaseinhibitoren. Diese Verbindungen sind als Inhibitoren von Tyrosinkinasen nützlich, die bei hyperproliferativen Krankheiten, insbesondere Krebs und im Angiogenese-prozeß wichtig sind. Die Verbindungen der Formeln IA und IB werden von WO 01/57008 nicht erfaßt.

[0014] WO 01/97786 beschreibt Benzothiazolderivate mit A_{2A} -Rezeptoraktivität. Die in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Harnstoffe werden nicht offenbart. WO 01/97786 ist nach dem Anmeldedatum der vorliegenden Erfindung veröffentlicht worden.

[0015] Neue Verbindungen der Formel IA, worin X -O- ist, sind beispielsweise die folgenden:
 (1S,4S)-2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-5-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 3-endo-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 2-Methyl-1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 1-Oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 3-Aza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 (1R)-1,8,8-Trimethyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan-4-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid oder
 (1S,4R)-2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid.

[0016] Neue Verbindungen der Formel IA sind ebenso die, worin X -CH₂ ist, beispielsweise die folgende: 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-piperidin-1-yl-benzothiazol-2-yl)-amid.

[0017] Neue Verbindungen der Formel IB, worin X -O- ist, sind beispielsweise die folgenden:
 1-(4cis-Fluor-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff,
 1-(4,4-Difluor-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff,
 (cis)-1-(4-Methoxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff,
 (trans)-1-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff,
 (cis)-1-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff oder
 (trans)-1-(4-Methoxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff.

[0018] Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel IA oder IB an sich, die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosin-A_{2A}-Rezeptor in Verbindung stehen, deren Herstellung, Medikamente, die auf einer Verbindung gemäß der Erfindung basieren, und deren Herstellung sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Bekämpfung oder Vorbeugung von Krankheiten, die auf der Modulation des Adenosinsystems basieren, wie der Alzheimer-Krankheit, der Parkinson-Krankheit, der Huntington-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Arzneimittelabhängigkeit, wie von Amphetamin, Kokain, Opioiden, Ethanol, Nikotin, Cannabinoiden, oder Asthma, allergischen Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Krampfanfall und Substanzmißbrauch. Ferner können Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikrampfmittel und Kardioprotektiva für Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung und Herzversagen nützlich sein. Die am stärksten bevorzugten Indikationen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die, die auf der A_{2A}-Rezeptor-antagonistischen Aktivität basieren und die Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassen, zum Beispiel die Behandlung oder Vorbeugung von Alzheimer-Krankheit, bestimmten depressiven Erkrankungen, Arzneimittelabhängigkeit, Neuroprotektion und Parkinson-Krankheit sowie ADHD.

[0019] Wie hierin verwendet, kennzeichnet der Ausdruck „Niederalkyl“ eine gesättigte gerad- oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, 2-Butyl, t-Butyl und dergleichen. Bevorzugte Niederalkylgruppen sind Gruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen.

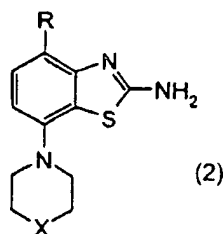
[0020] Der Ausdruck „Halogen“ kennzeichnet Chlor, Iod, Fluor und Brom.

[0021] Der Ausdruck „Niederalkoxy“ kennzeichnet eine Gruppe, in der die Alkylreste wie oben definiert sind, und die über ein Sauerstoffatom angelagert ist.

[0022] Der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze“ umfaßt Salze mit anorganischen und organischen Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen.

[0023] Die betreffenden Verbindungen der Formel IA oder IB und deren pharmazeutisch akzeptable Salze können durch in der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden, zum Beispiel durch die nachstehend beschriebenen Verfahren, wobei ein Verfahren

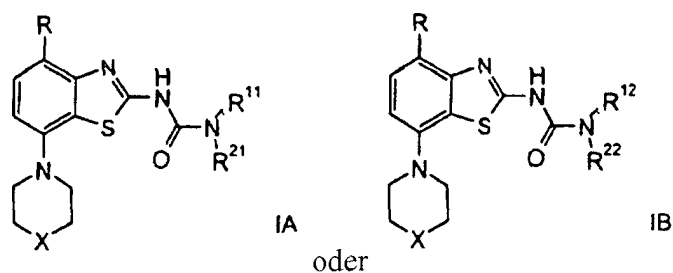
a) das Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit Phenylchlorameisensäureester und dann mit einer Verbindung der Formel

HNR¹¹R²¹ (3A) oder HNR¹²R²² (3B)

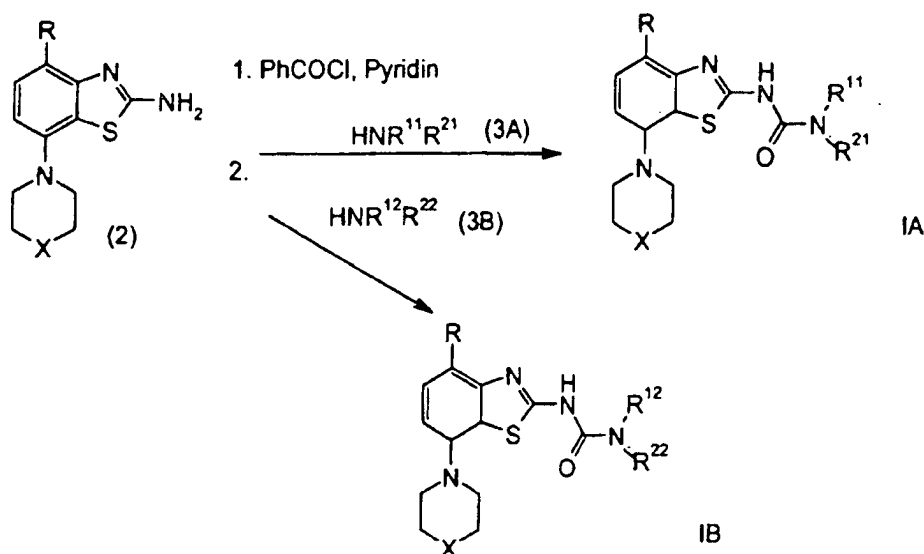
zu einer Verbindung der Formel



worin R und X wie in Anspruch 1 definiert sind, und R^{11} und R^{21} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, heterocyclische Ringe bilden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 3-endo-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan, 1-Oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan, 3-Aza-spiro[5.5]undecan, 8-Aza-spiro[4.5]decan, 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan, 1,8,8-Trimethyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan, [1,4]Oxazepan, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan, 1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan oder 3-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, und wobei die Ringe unsubstituiert oder durch Niederalkyl substituiert sein können, R^{12} Alkyl ist und R^{22} Cycloalkyl, substituiert durch ein oder zwei Substituenten, ist, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Niederalkoxy oder Hydroxy, ausgewählt sind; oder, wenn gewünscht, das Umwandeln der erhaltenen Verbindungen in pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze umfaßt.

[0024] Die Verbindungen der Formel IA und IB können gemäß Verfahrensvariante a) und mit dem folgenden Schema 1 hergestellt werden. Schema 2 zeigt die Herstellung der Zwischenverbindung der Formel (2). Des weiteren werden 20 Beispiele hinsichtlich der Herstellung der Verbindungen der Formel IA und IB ausführlich beschrieben.

Schema 1



worin die Substituenten wie oben beschrieben sind.

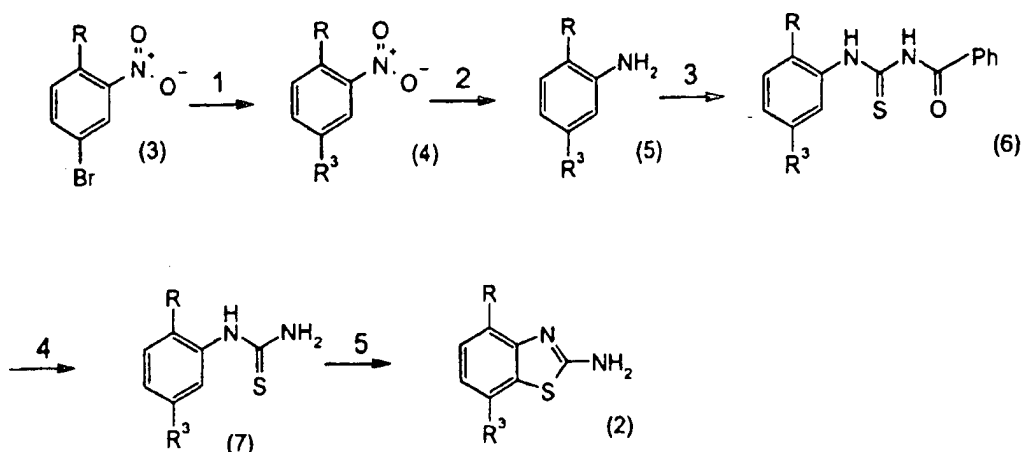
Herstellung einer Verbindung der Formel IA oder IB

[0025] Zu einer Lösung einer Verbindung der Formel (2), zum Beispiel 4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl-amin, in Dichlormethan wurden nacheinander Pyridin und Phenylchlorformiat gegeben, und die resultierende Lösung wurde 45 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde eine Verbindung der Formel (3A) oder (3B), zum Beispiel (1S,4S)-2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, zugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur etwa 15 min und bei 40°C 2,5 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde gesättigtes wässriges Natriumcarbonat zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet.

[0026] Die Herstellung der Ausgangsverbindung der Formel (2) ist in EP00113219.0 wie folgt beschrieben

worden:

Schema 2



worin die Zahlen 1-5 die folgenden Bedeutungen haben:

- 1 Morpholin oder Piperidin, Base, Pd-Katalysator,
- 2 H₂ und Pd-C oder H₂ und Raney-Ni oder TiCl₃ oder Fe,
- 3 Ph(CO)NCS,
- 4 NaOMe,
- 5 Br₂.

[0027] R ist Niederalkoxy oder Halogen und R³ ist Piperidin-1-yl oder Morpholinyl.

Isolierung und Reinigung der Verbindungen

[0028] Die Isolierung und Reinigung der Verbindungen und Zwischenprodukte, die hierin beschrieben sind, können, wenn gewünscht, durch irgendein geeignetes Trennungs- oder Reinigungsverfahren, wie beispielsweise Filtration, Extraktion, Kristallisierung, Säulenchromatographie, Dünnschichtchromatographie, Dick-schichtchromatographie, präparative Nieder- oder Hochdruckflüssigchromatographie oder eine Kombination aus diesen Verfahrensweisen, durchgeführt werden. Spezielle Illustrationen von geeigneten Trennungs- und Isolierungsverfahren können in bezug auf die hierin nachstehenden Herstellungen und Beispiele erhalten werden. Jedoch können natürlich ebenso andere äquivalente Trennungs- oder Isolierungsverfahren verwendet werden.

Salze der Verbindungen der Formel IA oder IB

[0029] Die basischen Gruppen der Verbindungen der Formel IA oder IB können in ein entsprechendes Säureadditionssalz umgewandelt werden. Die Umwandlung wird durch die Behandlung mit mindestens einer stöchiometrischen Menge einer geeigneten Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen, und organischen Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Glycol-säure, Pyruvinsäure, Oxalsäure, Äpfelsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salicylsäure und dergleichen, erreicht. Typischerweise wird die freie Base in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Diethylether, Ethylacetat, Chloroform, Ethanol oder Methanol und dergleichen, gelöst und die Säure in einem ähnlichen Lösungsmittel zugegeben. Die Temperatur wird zwischen 0°C und 50°C gehalten. Das resultierende Salz fällt spontan aus oder kann aus der Lösung mit einem weniger polaren Lösungsmittel hervorgebracht werden.

[0030] Die Säureadditionssalze der basischen Verbindungen der Formel I können zu den entsprechenden freien Basen durch Behandlung mit mindestens einem stöchiometrischen Äquivalent einer geeigneten Base, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat, Ammoniak und dergleichen, umgewandelt werden.

[0031] Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Additionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Es ist speziell herausgefunden worden, daß die Verbindungen der vor-

liegenden Erfindung Adenosinrezeptorliganden sind und eine hohe Affinität für den Adenosin-A_{2A}-Rezeptor und gute Selektivität für die A₁- und A₃-Rezeptoren besitzen.

[0032] Die Verbindungen wurden gemäß dem hierin nachstehend angegebenen Test untersucht.

Menschlicher Adenosin-A_{2A}-Rezeptor

[0033] Der menschliche Adenosin-A_{2A}-Rezeptor wurde rekombinant in Ovarialzellen des chinesischen Hammers (CHO-Zellen) unter Verwendung des Semliki-Forest-Virus-Expressionssystems exprimiert. Die Zellen wurden geerntet, zweimal durch Zentrifugation gewaschen, homogenisiert und erneut durch Zentrifugation gewaschen. Das fertig gewaschene Membranpellet wurde in einem Tris-Puffer (50 mM), enthaltend 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ und 10 mM MgCl₂ (pH 7,4) (Puffer A), suspendiert. Der [³H]-SCH-58261-Bindungsassay (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1 nM) wurde in 96-Lochplatten in Gegenwart von 2,5 µg Membranprotein, 0,5 mg Ysi-poly-1-lysin-SPA-Kugeln und 0,1 E Adenosindeaminase in einem Endvolumen von 200 µl Puffer A durchgeführt. Die nichtspezifische Bindung wurde unter Verwendung von Xanthinaminkongener (XAC; 2 µM) definiert. Die Verbindungen wurden bei 10 Konzentrationen von 10 µM bis 0,3 nM getestet. Alle Assays wurden in zweifacher Ausfertigung durchgeführt und mindestens zweimal wiederholt.

[0034] Die Assayplatten wurden für 1 Stunde bei Raumtemperatur vor der Zentrifugation inkubiert, und dann wurde der gebundene Ligand unter Verwendung eines Packard-Topcount-Szintillationszählers bestimmt. Die IC₅₀-Werte wurden unter Verwendung eines nicht-linearen Kurvenanpassungsprogramms berechnet und die Ki-Werte unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet.

[0035] Die bevorzugten Verbindungen zeigen einen pKi > 7,5.

Beispiel Nr.	hA ₂ (pKi)	Beispiel Nr.	hA ₂ (pKi)
1	8,5	10	8,1
2	8,1	11	8,0
3	8,2	12	7,7
4	8,2	14	7,9
5	8,0	15	7,9
6	8,2	16	7,9
7	8,6	17	8,3
8	8,6	19	7,6
9	8,4	20	8,3

[0036] Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch akzeptablen Salze der Verbindungen der Formel I können als Medikamente, beispielsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten, verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, beispielsweise in Form von Tabletten, Tabletten in Hüllenform, Dragees, harten und weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch ebenso rektal, beispielsweise in Form von Zäpfchen, parenteral, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, durchgeführt werden.

[0037] Die Verbindungen der Formel I können mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäuren oder ihre Salze und dergleichen können beispielsweise als Träger für Tabletten, Tabletten in Hüllenform, Dragees und harte Gelatinekapseln verwendet werden. Geeignete Träger für weiche Gelatinekapseln sind beispielsweise Pflanzenöle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen. In Abhängigkeit der Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch in dem Fall von weichen Gelatinekapseln normalerweise keine Träger erforderlich. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirups sind beispielsweise Wasser, Polyole, Glycerol, Pflanzenöl und dergleichen. Geeignete Träger für Zäpfchen sind beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole und dergleichen.

[0038] Die pharmazeutischen Präparate können außerdem Konservierungsmittel, Löslichmacher, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Salze zum Verändern des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxidationsmittel enthalten. Sie können ebenso noch an-

dere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

[0039] Medikamente, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon und einen therapeutisch inerten Träger enthalten, sind ebenso ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung, wie es das Verfahren für ihre Herstellung ist, welches das Bringen von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I und/oder pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen und, wenn gewünscht, einer oder mehreren anderen therapeutisch wertvollen Substanzen in eine galenische Verabreichungsform zusammen mit einem oder mehreren therapeutisch inerten Trägern umfaßt.

[0040] Gemäß der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Bekämpfung oder Vorbeugung von Krankheiten, die auf der Adenosinrezeptorantagonistenaktivität basieren, nützlich, wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Asthma, allergische Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Anfälle und Drogenmißbrauch. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikrämpfmittel und Kardioprotektiva und zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten nützlich sein.

[0041] Die am stärksten bevorzugten Indikationen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die, die die Krankheiten des zentralen Nervensystems, beispielsweise die Behandlung oder Vorbeugung von bestimmten depressiven Störungen, Neuroprotektion und Parkinson-Krankheit, umfassen.

[0042] Die Dosis kann innerhalb breiter Grenzen variieren und wird natürlich gemäß den einzelnen Erfordernissen in jedem speziellen Fall eingestellt. Bei der oralen Verabreichung kann die Dosis für Erwachsene von etwa 0,01 mg bis etwa 1000 mg pro Tag einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder der entsprechenden Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon variieren. Die tägliche Dosis kann als Einzeldosis oder in geteilten Dosen verabreicht werden, und außerdem kann die obere Grenze ebenso überschritten werden, wenn dies angebracht ist.

Tablettenformulierung (Naßgranulierung)

Punkt	Inhaltsstoffe	mg/Tablette			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Verbindung der Formel I	5	25	100	500
2.	wasserfreie Lactose DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	mikrokristalline Cellulose	30	30	30	150
5.	Magnesiumstearat	1	1	1	1
	Gesamt	167	167	167	831

Herstellungsverfahren

1. Mischen der Punkte 1, 2, 3 und 4 und Granulieren mit gereinigtem Wasser.
2. Trocknen der Granulate bei 50°C.
3. Führen der Granulate durch eine geeignete Mahlvorrichtung.
4. Zugeben von Punkt 5 und Mischen für drei Minuten; Zusammenpressen auf einer geeigneten Presse.

[0043]

Kapselformulierung

Punkt	Inhaltsstoffe	mg/Kapsel			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Verbindung der Formel I	5	25	100	500
2.	wasserhaltige Lactose	159	123	148	---
3.	Maisstärke	25	35	40	70
4.	Talk	10	15	10	25
5.	Magnesiumstearat	1	2	2	5
	Gesamt	200	200	300	600

Herstellungsverfahren

1. Mischen der Punkte 1, 2 und 3 in einem geeigneten Mischer für 30 Minuten.
2. Zugeben der Punkte 4 und 5 und Mischen für 3 Minuten.
3. Füllen in eine geeignete Kapsel.

[0044] Die folgende Herstellung und die folgenden Beispiele stellen die Erfindung dar, sollen ihren Umfang jedoch nicht einschränken.

Beispiel 1

(1S,4S)-2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-5-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0045] Zu einer Lösung aus 4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-ylamin (265 mg, 1,0 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurden nacheinander Pyridin (0,24 ml, 3,0 mmol) und Phenylchlorformiat (0,15 ml, 1,2 mmol) gegeben, und die resultierende Lösung wurde 45 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde (1S,4S)-2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan (490 mg, 3,6 mmol) zugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur für 15 min und bei 40°C für 2,5 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde gesättigtes Natriumcarbonat (15 ml) zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel in Vakuum eingedampft. Die Flashchromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan, enthaltend Methanol (Gradient 0 bis 5 %)), ergab die Titelverbindung als weiße Kristalle (135 mg, 35 % Ausbeute). MS: m/e = 391 (M + H⁺).

[0046] Dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1 folgend, wurden die Verbindungen der Beispiele 2 bis 30 hergestellt.

Beispiel 2

3-endo-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0047] Unter Verwendung von 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-endo-ol wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle mit einer Ausbeute von 49 % hergestellt. MS: m/e = 419 (M + H⁺).

Beispiel 3

2-Methyl-1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0048] Unter Verwendung von 4-Spiro-[3-(N-methyl-2-pyrrolidinon)]piperidin wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle mit einer Ausbeute von 43 % hergestellt. MS: m/e = 460 (M + H⁺).

Beispiel 4

1-Oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0049] Unter Verwendung von 4-Spiro-[3-(2-pyrrolidinon)]piperidin wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle mit einer Ausbeute von 40 % hergestellt. MS: $m/e = 446$ ($M + H^+$).

Beispiel 5

3-Aza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0050] Unter Verwendung von 3-Aza-spiro[5.5]undecan wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle mit einer Ausbeute von 38 % hergestellt. MS: $m/e = 445$ ($M + H^+$).

Beispiel 6

8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0051] Unter Verwendung von 8-Aza-spiro[4.5]decan wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle mit einer Ausbeute von 48 % hergestellt. MS: $m/e = 431$ ($M + H^+$).

Beispiel 7

2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0052] Unter Verwendung von 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle mit einer Ausbeute von 47 % hergestellt. MS: $m/e = 403$ ($M + H^+$).

Beispiel 8

1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0053] Unter Verwendung von 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle mit einer Ausbeute von 40 % hergestellt. MS: $m/e = 433$ ($M + H^+$).

Beispiel 9

1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-piperidin-1-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0054] Unter Verwendung von 4-Methoxy-7-piperidin-1-yl-benzothiazol-2-ylamin und 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan wurde die Titelverbindung als beigefarbene Kristalle mit einer Ausbeute von 52 % hergestellt. MS: $m/e = 431$ ($M + H^+$).

Beispiel 10

1-(4-cis-Fluor-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff

[0055] Unter Verwendung von (cis)-(4-Fluor-cyclohexyl)-methyl-amin wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle (Ausbeute 24 %), Smp. 201-204°C hergestellt. MS: $m/e = 423$ ($M + H^+$).

Beispiel 11

1-(4,4-Difluor-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff

[0056] Unter Verwendung von (4,4-Difluor-cyclohexyl)-methyl-amin wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle (Ausbeute 44 %), Smp. 189-192°C hergestellt. MS: $m/e = 441$ ($M + H^+$).

Beispiel 12

(cis)-1-(4-Methoxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff

[0057] Unter Verwendung von (cis)-(4-Methoxy-cyclohexyl)-methyl-amin wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle (Ausbeute 39 %), Smp. 198-200°C hergestellt. MS: m/e = 435 (M + H⁺).

Beispiel 13

(1R)-1,8,8-Trimethyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0058] Unter Verwendung von Camphidin wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle (Ausbeute 75 %), Smp. 185-189°C hergestellt. MS: m/e = 445 (M + H⁺).

Beispiel 14

(trans)-1-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff

[0059] Unter Verwendung von (trans)-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl-amin wurde die Titelverbindung als gebrochen weißer Feststoff (Ausbeute 44 %), Smp. 158-162°C hergestellt. MS: m/e = 421 (M + H⁺).

Beispiel 15

[1,4]Oxazepan-4-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0060] Unter Verwendung von [1,4]Oxazepan wurde die Titelverbindung als hellgelber Feststoff (Ausbeute 57 %), Smp. 171-172°C hergestellt. MS: m/e = 393 (M + H⁺).

Beispiel 16

(cis)-1-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff

[0061] Unter Verwendung von (cis)-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl-amin wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (Ausbeute 66 %), Smp. 169-171°C hergestellt. MS: m/e = 421 (M + H⁺).

Beispiel 17

2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0062] Unter Verwendung von 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (Ausbeute 69 %), Smp. 164-170°C hergestellt. MS: m/e = 405 (M + H⁺).

Beispiel 18

[0063] 1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan-4-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0064] Unter Verwendung von 1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan wurde die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle (Ausbeute 51 %) hergestellt. MS: m/e = 404 (M + H⁺).

Beispiel 19

(trans)-1-(4-Methoxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff

[0065] Unter Verwendung von (trans)-(4-Methoxy-cyclohexyl)-methyl-amin wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (Ausbeute 48 %), Smp. 211-213°C hergestellt. MS: m/e = 435 (M + H⁺).

Beispiel 20

(1S,4R)-2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid

[0066] Unter Verwendung von (1S,4R)-2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle (Ausbeute 67 %), Smp. 149°C hergestellt. MS: m/e = 389 (M + H⁺).

Herstellung der Zwischenprodukte für die Beispiele 1 bis 9

Beispiel 21

3-Aza-spiro[5.5]undecan

[0067] wurde aus 3,3-Tetramethylglutarimid durch die Reduktion von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter Standardbedingungen hergestellt. Flashchromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 10:2:0,1) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (94 % Ausbeute). MS 140 (M + H⁺).

Beispiel 22

8-Aza-spiro[4.5]decan

[0068] wurde aus 3,3-Pentamethylglutarimid durch die Reduktion von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter Standardbedingungen hergestellt. Flashchromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 10:2:0,1) ergab die Titelverbindung als hellgelbes Öl (> 95 % Ausbeute). MS 154 (M + H⁺).

Beispiel 23

(trans)-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl-amin

[0069] Die Titelverbindung wurde aus (trans)-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-amin durch die Umsetzung mit Di-tert-butylidicarbonat in wässrigem Natriumhydroxid unter Standardbedingungen und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Standardbedingungen hergestellt.

[0070] Sofern nicht anders beschrieben, wurden N-methylierte Amine auf dieselbe Art und Weise hergestellt.

Beispiel 24

(cis)-(4-Fluor-cyclohexyl)-methyl-amin

[0071] Die Titelverbindung wurde aus (cis)-(4-Fluor-cyclohexyl)-carbamidsäurebenzylester durch Lithiumaluminiumhydridreduktion unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute von 91 % hergestellt.

Beispiel 25

(cis)-(4-Fluor-cyclohexyl)-carbamidsäurebenzylester

[0072] Der (trans)-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-carbamidsäurebenzylester (900 mg, 3,6 mmol) wurde in Dichlormethan (30 ml) gelöst und mit Diethylamino-schwefeltrifluorid (1 ml, 7,2 mmol) behandelt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde 5%iges wässriges Natriumhydrogencarbonat (15,3 g, 7,2 mmol) zugegeben und das Rühren wurde für eine weitere Stunde fortgesetzt. Die Schichten wurden abgetrennt, die wässrige Phase wurde zweimal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Schichten wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Flashchromatographie (Kieselgel, Hexan, enthaltend 0 bis 30 % Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle (Ausbeute 14 %), Smp. 105-107°C. MS: m/e = 252 (M + H⁺).

Beispiel 26

(4,4-Difluor-cyclohexyl)-methyl-amin

[0073] Die Titelverbindung wurde aus 4,4-Difluor-cyclohexanon (hergestellt aus 8,8-Difluor-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan durch Entschützung mit Schwefelsäure unter Standardbedingungen) und Methylamin durch reduktive Aminierung unter Standardbedingungen (Pd-Hydroxid in Methanol, 1 atm Wasserstoff) mit einer Ausbeute von ~ 50 % hergestellt. Die Umkristallisierung des Hydrochlorids aus Ethanol/Diethylether ergab ein analytisch reines Material. Hellbrauner Feststoff, Smp. 137-144°C. MS: m/e = 186 (M + H⁺).

Beispiel 27

8,8-Difluor-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan

[0074] 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on (9,0 g, 56 mmol) und (Diethylamino)schwefeltrifluorid (19 g, 112 mmol) wurden in Dichlormethan (180 ml) für 2 h bei Raumtemperatur umgesetzt.

[0075] Das Gemisch wurde in Wasser (300 ml) gegossen, die Schichten wurden abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Destillation unter reduziertem Druck über einer Vigreux-Kolonne ergab die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (6,0 g, 60 %), Sp. 65-72°C bei 13-14 mbar, MS: m/e = 186 (M⁺), kontaminiert mit ~ 30 % 8-Fluor-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en, MS: m/e = 158 (M⁺).

Beispiel 28

2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan

[0076] Die Titelverbindung wurde aus 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan-6-on (J. Polymer Sci. 1990, 28, 3251-60) durch Lithiumaluminiumhydridreduktion unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute von 84 % hergestellt. MS: m/e = 113 (M⁺).

Beispiel 29

1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan

[0077] wurde gemäß dem in US 3,954,766 (1976) veröffentlichten Verfahren hergestellt. MS: m/e = 112 (M⁺).

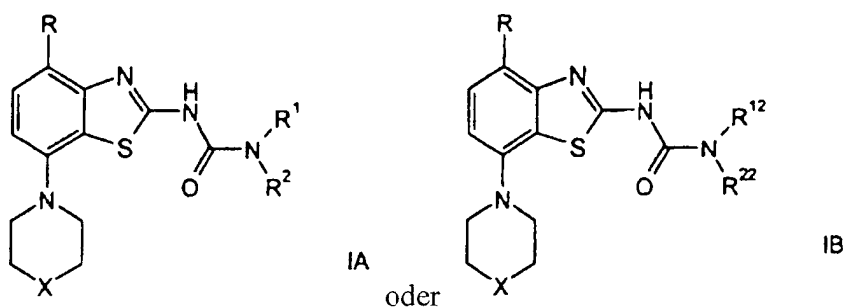
Beispiel 30

(1S,4R)-2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan

[0078] Die Titelverbindung wurde aus (1S,4R)-2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on durch Lithiumaluminiumhydridreduktion unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute von 88 % hergestellt. MS: m/e = 97 (M⁺).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formeln



worin
R C₁₋₆-Alkoxy oder Halogen ist;

R¹ und R² zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, heterocyclische Ringe bilden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan,
 3-endo-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan,
 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan,
 1-Oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan,
 3-Aza-spiro[5.5]undecan,
 8-Aza-spiro[4.5]decan,
 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan,
 1,8,8-Trimethyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan,
 [1,4]Oxazepan,
 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan,
 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan,
 1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan,
 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan,
 3-Aza-bicyclo[3.2.1]octan,
 wobei die Ringe unsubstituiert oder durch C₁₋₆-Alkyl substituiert sein können,
 R¹² C₁₋₆-Alkyl ist und
 R²² Cycloalkyl, substituiert durch ein oder zwei Substituenten, ist, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy, ausgewählt sind;
 X -O- oder -CH₂- ist; und
 n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist
 und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon.

2. Verbindungen der Formel IA nach Anspruch 1, worin X -O- ist.

3. Verbindungen der Formel IA nach Anspruch 2, wobei die Verbindungen
 (1S,4S)-2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-5-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 3-endo-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 2-Methyl-1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 1-Oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 3-Aza-spiro[5.5]undecan-3-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 8-Aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 (1R)-1,8,8-Trimethyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan-5-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid,
 1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan-4-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid oder
 (1S,4R)-2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amid sind.

4. Verbindungen der Formel IA nach Anspruch 1, worin X -CH₂- ist.

5. Verbindungen der Formel IA nach Anspruch 4, worin die Verbindung 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure(4-methoxy-7-piperidin-1-yl-benzothiazol-2-yl)-amid ist.

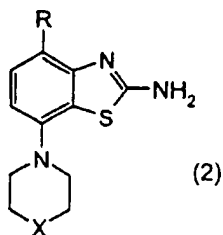
6. Verbindungen der Formel IB nach Anspruch 1, worin X -O- ist.

7. Verbindungen der Formel IB nach Anspruch 6, wobei die Verbindungen
 1-(4cis-Fluor-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff,
 1-(4,4-Difluor-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff,
 (cis)-1-(4-Methoxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff,
 (trans)-1-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff,
 (cis)-1-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff oder
 (trans)-1-(4-Methoxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-harnstoff sind.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IA oder IB, wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert.

niert, wobei das Verfahren

a) das Umsetzen einer Verbindung der Formel

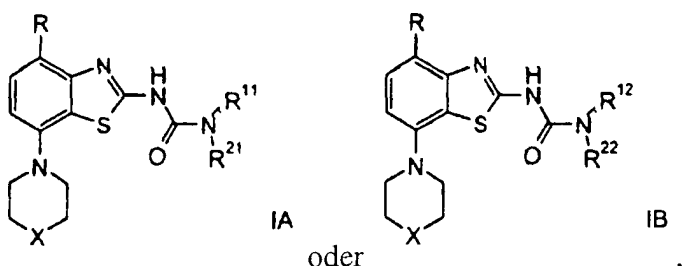


mit Phenylchlorameisensäureester und dann mit einer Verbindung der Formel

$\text{HNR}^{11}\text{R}^{21}$ (3A) oder $\text{HNR}^{12}\text{R}^{22}$

(3B)

zu einer Verbindung der Formel



worin R und X wie in Anspruch 1 definiert sind, und R^{11} und R^{21} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, heterocyclische Ringe bilden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 3-endo-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan, 1-Oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]decan, 3-Aza-spiro[5.5]undecan, 8-Aza-spiro[4.5]decan, 1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan, 1,8,8-Trime-thyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan, [1,4]Oxazepan, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan, 1,4-Diaza-bicyclo[3.2.1]octan, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan oder 3-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, und wobei die Ringe unsubstituiert oder durch C_{1-6} -Alkyl substituiert sein können, R^{12} C_{1-6} -Alkyl ist und R^{22} Cycloal-kyl, substituiert durch ein oder zwei Substituenten, ist, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_{1-6} -Alkoxy oder Hydroxy, ausgewählt sind; oder wenn gewünscht, das Umwandeln der erhaltenen Verbindungen in pharmazeutisch akzeptable Säureadditi-onssalze umfaßt.

9. Medikament, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und phar-mazeutisch akzeptable Trägerstoffe.

10. Medikament nach Anspruch 9 zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosinrezeptor in Ver-bindung stehen, wobei diese Krankheiten Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Arzneimittelabhängigkeit, wie Am-phetamin, Kokain, Opioide, Ethanol, Nikotin, Cannabinoide, oder Asthma, allergische Reaktionen, Hypoxie, Is-chämie, Krampf infolge von Substanzmißbrauch umfassen, und sie können als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikrampfmittel und Kardioprotektiva für Erkrankungen, wie koronare Herzerkrankung und Herzversagen, verwendet werden.

11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten für die Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosin- $\text{A}_{2\text{A}}$ -Rezeptor in Verbindung stehen, wobei diese Krankheiten Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Arzneimittelabhängigkeit, wie Amphetamin, Kokain, Opioide, Ethanol, Nikotin, Cannabinoide, oder Asthma, allergische Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Krampf in-folge von Substanzmißbrauch umfassen, und sie können als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel, Antipsy-chotika, Antiepileptika, Antikrampfmittel und Kardioprotektiva für Erkrankungen, wie koronare Herzerkrankung und Herzversagen, verwendet werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen