(19) **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent** (11) **DD 284 025 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) **C 07 H 19/23**
C 07 D 471/04
A 61 K 31/70
A 61 K 31/395

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 H / 331 301 7	(22)	31.07.89	(44)	31.10.90
(31)	229,684	(32)	02.08.88	(33)	US

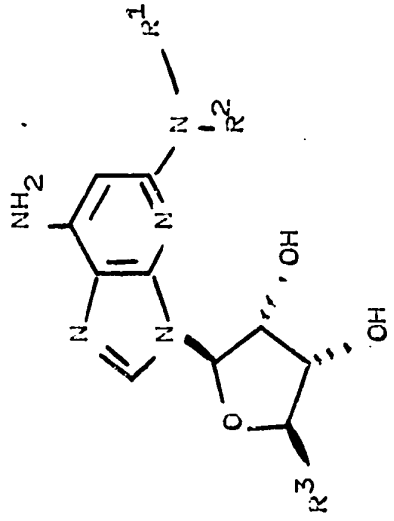
(71) siehe (73)
(72) Fujimoto, Roger A., US; Francis, John E., Dr., CA; Hutchison, Alan J., US
(73) Ciba-Geigy AG, Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Imidazo(4,5-b)pyridinderivaten

(55) Imidazo(4,5-b)pyridinderivate-Herstellung; Adenosin-2-(A-2) Rezeptor-Agonisten; Pharmazeutika; Herz-Kreislauf-Störungen

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Imidazo (4,5-b)pyridinderivaten der Formel (I), worin R^1, R^2 und R^3 entsprechend der Patentbeschreibung definiert sind, die aufgrund ihrer Adenosin-2-(A-2) Rezeptor-Agonistenwirkung als Pharmazeutika zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen Verwendung finden. Die Verbindungen der Formel (I) werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Formel (I)

(I)

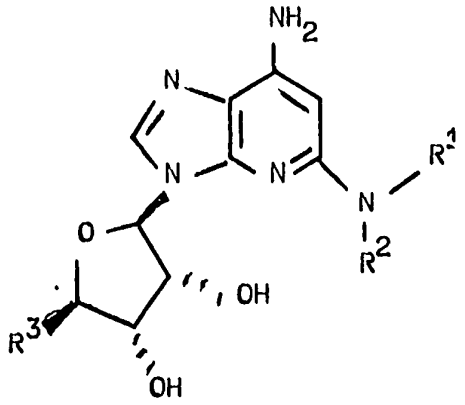


ISSN 0433-6461

21 Seiten

Patentansprüche:

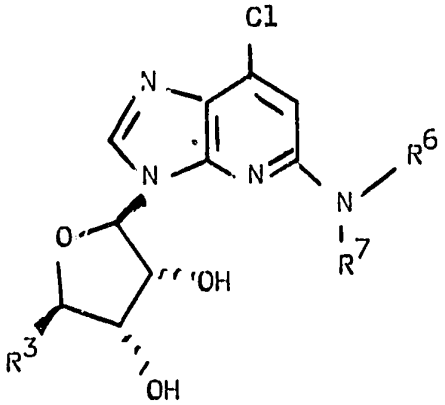
1. Verfahren zur Herste'lung von Imidazo/4,5-b/pyridinderivaten der Formel I



(I),

worin R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, C_3–C_7-Alkenyl, carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl, carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl-niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl oder gegebenenfalls mit niederem Alkyl substituiertes (C_3–C_7-Cycloalkyl, Bicycloheptyl, Bicycloheptenyl, Adamantyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrothiopyranyl)-niederes Alkyl oder Diaryl-niederes Alkyl bedeutet; R^2 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet; R^3 Hydroxymethyl oder –CO–NH–R^4 bedeutet, worin R^4 Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl-niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl oder Hydroxy-niederes Alkyl bedeutet; oder eines pharmazeutisch verträglichen Esterderivats derselben, worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind; oder eines Salzes derselben und gegebenenfalls der pharmazeutischen Anwendungsformen, **gekennzeichnet durch**

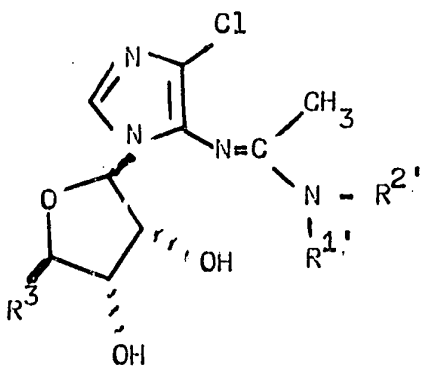
a) Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



(IV),

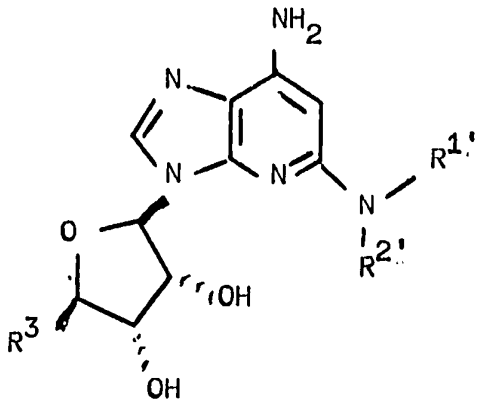
worin R^6 wie R^1 in Formel I definiert ist, R^7 Wasserstoff, niederes Alkyl oder $COOR^8$ bedeutet, worin R^8 niederes Alkyl ist, und R^3 wie in Formel I definiert ist, mit Hydrazin und anschließend Desaminierung des gebildeten 7-Hydrazino-Derivats, worin R^6 und R^3 wie für Formel IV definiert sind, und R^7 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I; oder

b) Cyclisierung einer Verbindung der Formel V, worin die Hydroxygruppen vorzugsweise in geschützter Form vorliegen



(V)

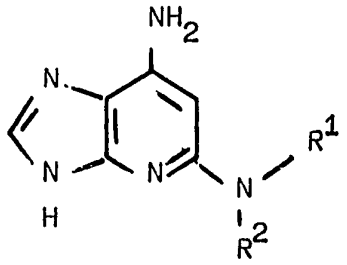
und worin $R^{1'}$ wie R^1 für Formel I definiert ist, jedoch nicht Wasserstoff ist; und worin $R^{1'}$ auch Benzyl sein kann, das mit niederem Alkoxy substituiert sein kann; $R^{2'}$ niederes Alkyl oder Benzyl ist, welches mit niederem Alkoxy substituiert sein kann, zu einer Verbindung der Formel VI



(VI),

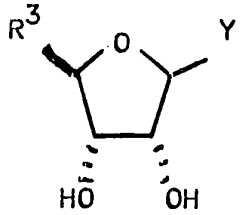
worin die Hydroxygruppen vorzugsweise in geschützter Form vorliegen, und wenn $R^{1'}$ und/oder $R^{2'}$ Benzyl, welches mit niederem Alkoxy substituiert sein kann, bedeutet, Debenzylierung und gegebenenfalls Entschützung einer genannten Verbindung der Formel VI zu der entsprechenden Verbindung der Formel I; oder

c) Kondensation einer Verbindung der Formel VII



(VII),

worin R^1 und R^2 wie für Formel I definiert sind, mit einer Verbindung der Formel VIII

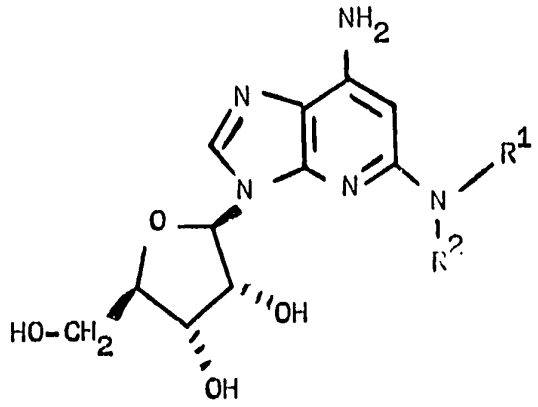


(VIII),

worin R^3 wie für Formel I definiert ist, die Hydroxygruppen in geschützter Form vorliegen und Y eine Austrittsgruppe ist; und bei jedem der obigen Verfahren zeitweilige Schützung störender reaktiver Gruppen im Ausgangsmaterial und dann nachfolgende Entfernung vorhandener Schutzgruppen im gebildeten Produkt, wenn erforderlich, und, wenn gewünscht, Umwandlung einer gebildeten Verbindung der Formel I ist eine andere erfindungsgemäße Verbindung oder Umwandlung einer gebildeten freien Verbindung in ein Salz oder eines gebildeten Salzes in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz, und wenn zutreffend, Isolierung eines wesentlich reinen

Isomers aus einem gebildeten Stereoisomerengemisch und gegebenenfalls durch Vermischen einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes derselben mit Füllstoffen, Bindemitteln, Gleitmitteln, Aromen usw., die üblicherweise zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Arzneimitteln zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen.

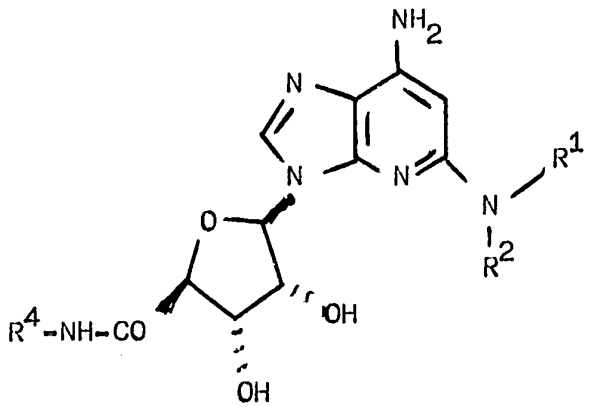
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Adamantyl-niederes Alkyl, Bicycloheptyl-niederes Alkyl, Aryl oder Aryl-niederes Alkyl, worin Aryl, Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl oder mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl substituiertes Phenyl bedeutet, oder Aryl mit einem Substituenten -W-Z- substituiertes Phenyl bedeutet, worin W eine Einfachbindung, niederes Alkylen oder Oxy-niederes Alkylen ist und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder eines pharmazeutisch verträglichen Amids derivatisiertes Carboxy ist, bedeutet; oder R^1 Diaryl-niederes Alkyl bedeutet; worin Aryl Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy oder niederem Alkyl substituiertes Phenyl bedeutet; R^2 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet; R^3 Hydroxymethyl oder –CO–NH–R^4 bedeutet, worin R^4 niederes Alkyl, Hydroxy-niederes Alkyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyl-niederes Alkyl oder Aryl-niederes Alkyl bedeutet, worin Aryl Thienyl, Naphthyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl, Hydroxy, Cyan, Carboxy oder in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder eines pharmazeutisch verträglichen Amids derivatisiertem Carboxy substituiertes Phenyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat davon, worin eine oder mehrere Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^3–CO–NH–R^4 bedeutet und R^1, R^2 und R^4 wie in Anspruch 2 definiert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat davon gemäß Anspruch 2; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
4. Verfahren gemäß Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^3 Hydroxymethyl bedeutet und R^1 und R^2 wie in Anspruch 2 definiert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat davon gemäß Anspruch 2; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz derselben.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Adamantyl-niederes Alkyl, Norbornyl-niederes Alkyl, Tetrahydropyranyl-niederes Alkyl, Phenyl, unsubstituiertes oder im Phenylring mit einem oder zwei Substituenten, gewählt aus niederem Alkyl, niederem Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxycarbonyl, Carboxy-niederem Alkyl und Carboxy-niederem Alkoxy, substituiertes Phenyl-niederes Alkyl, Diphenyl-niederes Alkyl, Naphthyl-niederes Alkyl, Pyridyl-niederes Alkyl oder Thienyl-niederes Alkyl bedeutet; R^2 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet und R^3 Hydroxymethyl oder –CO–NH–R^4 bedeutet, worin R^4 niederes Alkyl bedeutet; oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^1 C_5–C_6-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Phenyl, unsubstituiertes oder im Phenylring mit niederem Alkyl, niederem Alkoxy, di-niederem Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl-niederes Alkyl bedeutet; R^2 Wasserstoff bedeutet und R^3 Hydroxymethyl oder –CO–NH–R^4 bedeutet, worin R^4 Ethyl ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel II hergestellt wird,



(II),

worin R^1 Bicycloheptyl-niederes Alkyl, Adamantyl-niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Aryl oder Aryl-niederes Alkyl bedeutet, worin Aryl Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder Phenyl bedeutet, welches mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl oder einem Substituenten -W-Z substituiert ist, worin W eine Einfachbindung, niederes Alkylen oder Oxy-niederes Alkylen bedeutet und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederes Alkylcarbamoyl bedeutet; R^2 Wasserstoff oder C_1–C_3-Alkyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat derselben als Arzneimittelvorstufe, worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel II hergestellt wird, worin R^1 –$(CH_2)_n$–R^5 bedeutet; n 2 bis 5 bedeutet; R^5 Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl oder einem Substituenten -W-Z substituiertes Phenyl bedeutet, worin W eine Einfachbindung, C_1–C_4-Alkylen oder Oxy-C_1–C_3-alkylen bedeutet und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederes Alkylcarbamoyl bedeutet; oder R^5 C_5–C_7-Cycloalkyl, Norbornyl oder Adamantyl bedeutet; R^2 Wasserstoff ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat davon, worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung hergestellt wird, worin R^5 Cyclohexyl, Phenyl oder mit C_1–C_4-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet.
10. Verfahren gemäß Anspruch 7, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel II hergestellt wird, worin R^1 Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl, Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederem Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederem Alkylcarbamoyl substituiertes Phenyl bedeutet; R^2 Wasserstoff ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat davon als Arzneimittelvorläufer, worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
11. Verfahren gemäß Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel III hergestellt wird,



(III),

worin R^1 Bicycloheptyl-niederes Alkyl, Adamantyl-niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Aryl oder Aryl-niederes Alkyl bedeutet, worin Aryl Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen,

Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl oder einem Substituenen -W-Z substituiertes Phenyl bedeutet, worin Weine Einfachbindung, niederes Alkylen oder Oxy-niederes Alkylen bedeutet und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederes Alkylcarbamoyl bedeutet; R^2 Wasserstoff ist; R^4 C_1–C_4-Alkyl, Cyclopropyl oder Hydroxy-C_2–C_4-alkyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat davon als Arzneimittelvorläufer, worin die Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, worin R^1 –$(CH_2)_n$–R_5 bedeutet; n 2 bis 5 ist; R^5 Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl oder einem Substituenten -W-Z substituiertes Phenyl bedeutet, worin W eine Einfachbindung, C_1–C_4-Alkylen oder Oxy-C_1–C_3-alkylen bedeutet und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederes Alkylcarbamoyl bedeutet; oder R^5 C_5–C_7-Cycloalkyl, Norbornyl oder Adamantyl bedeutet; R^2 Wasserstoff ist; C_1–C_3-Alkyl oder Cyclopropyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat derselben als Arzneimittelvorläufer, worin die Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung hergestellt wird, worin R^5 Cyclohexyl, Phenyl oder mit C_1–C_4-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet.
14. Verfahren gemäß Anspruch 11, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, worin R^1 Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl, Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederem Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederem Alkylcarbamoyl substituiertes Phenyl bedeutet; R^2 Wasserstoff ist; R^4 C_1–C_3-Alkyl oder Cyclopropyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verträgliches Esterderivat davon als Arzneimittelvorläufer, worin die Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
15. Verfahren gemäß Anspruch 9, **gekennzeichnet dadurch,** daß 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-3H-imidazo/4,5-b/pyrid-5-ylamin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
16. Verfahren gemäß Anspruch 9, **gekennzeichnet dadurch,** daß 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(3-cyclohexyl-propyl)-3H-imidazo/4,5-b/pyrid-5-ylamin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
17. Verfahren gemäß Anspruch 9, **gekennzeichnet dadurch,** daß 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo/4,5-b/pyrid-5-ylamin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
18. Verfahren gemäß Anspruch 9, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel II hergestellt wird worin R^2 Wasserstoff ist und R^1 2-(4-Methoxy-phenyl)ethyl ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
19. Verfahren gemäß Anspruch 9, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel II hergestellt wird, worin R^2 Wasserstoff ist und R^1 2-(p-Tolyl)ethyl ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
20. Verfahren gemäß Anspruch 8, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel II hergestellt wird, worin R^2 Wasserstoff ist und R^1 2-(4-Fluor-phenyl)ethyl ist oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Imidazo/4,5-b/pyridinderivaten, die als Pharmazeutika verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

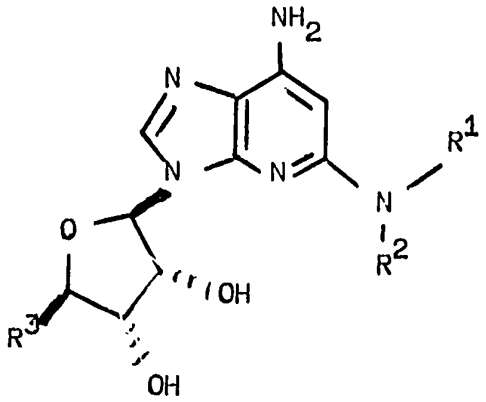
Veröffentlichungen, die der vorliegenden Erfindung als Stand der Technik zugrunde liegen, sind zur Zeit nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung werden Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften bereitgestellt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen, die Adenosinrezeptoragonist-Wirkung aufweisen und zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen geeignet sind, zur Verfügung zu stellen.
Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Imidazo/4,5-b/pyridinderivaten der Formel I



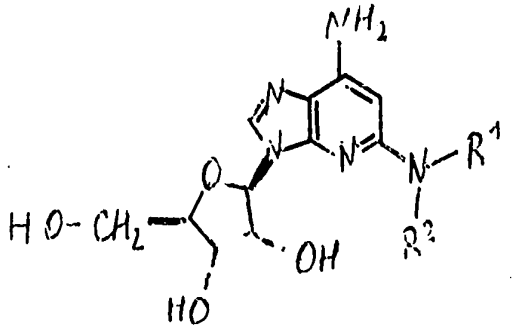
(I),

worin R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, C_3–C_7-Alkenyl, carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl, carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl-niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl oder gegebenenfalls mit niederem Alkyl substituiertes (C_3–C_7-Cycloalkyl, Bicycloheptyl, Bicycloheptenyl, Adamantyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrothiopyranyl)-niederes Alkyl oder Diaryl-niederes Alkyl bedeutet; R^2 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet; R^3 Hydroxymethyl oder –CONHR^4 bedeutet, worin R^4 Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl-niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl oder Hydroxy-niederes Alkyl bedeutet; pharmazeutisch verträgliche Ester derselben, worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen als pharmazeutisch verträgliche Ester verestert sind; sowie Salze derselben und Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I bis III und deren Derivate sind Derivate von β-D-Ribofuranose und daher optisch aktiv. Darüber hinaus können die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen ein oder mehrere weitere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, z. B. im 5-Substituenten.
Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form reiner Enantiomere oder Diastereomere oder als Gemische derselben vorliegen, welche sämtlich im Bereich der Erfindung liegen. Die hier verwendeten allgemeinen Definitionen haben innerhalb der Erfindung folgende Bedeutung.
Der Begriff „niedere", der oben und im folgenden bei organischen Resten oder Verbindungen verwendet wird, definiert solche mit bis zu einschließlich 7, vorzugsweise bis zu einschließlich 4 und am besten mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen.
Eine niedere Alkylgruppe besitzt eine unverzweigte oder verzweigte Kette und enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bedeutet z. B. Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.
Eine niedere Alkoxygruppe besitzt eine unverzweigte oder verzweigte Kette und bedeutet z. B. Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.
Niederes Alkylen besitzt eine verzweigte oder unverzweigte Kette, vorzugsweise eine unverzweigte Kette und enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bedeutet z. B. Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.
C_1–C_7-Alkenyl bedeutet vorzugsweise Allyl.
Halogen ist vorzugsweise Chlor, kann jedoch auch Fluor, Brom oder Iod sein.
C_3–C_7-Cycloalkyl bedeutet Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, vorzugsweise Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cyclopropyl; als Gruppe R^4 in Formel III bevorzugt Cyclopropyl und in der Gruppe R^1 bevorzugt Cyclohexyl.
C_5–C_7-Cycloalkyl bedeutet Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, vorzugsweise Cyclohexyl.
Gegebenenfalls niederes Alkyl-substituiertes Cycloalkyl-niederes Alkyl bedeutet vorzugsweise (Cyclopentyl- oder Cyclohexyl)-C_1–C_4-Alkyl, vorzugsweise (Cyclopentyl- oder Cyclohexyl)ethyl, -propyl oder -butyl, die gegebenenfalls mit niederem Alkyl substituiert sind.
Gegebenenfalls niederes Alkyl-substituiertes Bicycloheptyl bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder mit niederem Alkyl substituiertes Bicyclo[2.2.1]heptyl wie Bornyl, Neobornyl, Isobornyl, Norbornyl, z. B. Norborn-2-yl, oder unsubstituiertes oder mit niederem Alkyl substituiertes Bicyclo[3.1.1]heptyl, z. B. 6,6-Dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-yl. Der Begriff Bornyl ist mit Bornanyl synonym.
Gegebenenfalls niederes Alkyl-substituiertes Bicycloheptenyl bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder mit niederem Alkyl substituiertes Bicyclo[2.2.1]heptenyl wie Norborn-5-en-2-yl, oder Bicyclo[3.1.1]heptenyl wie 6,6-Dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl.
Adamantyl bedeutet vorzugsweise Adamant-1-yl.
Tetrahydropyranyl und Tetrahydrothiopyranyl bedeuten vorzugsweise Tetrahydropyran-2-yl oder Tetrahydropyran-4-yl und Tetrahydrothiopyran-2-yl oder Tetrahydrothiopyran-4-yl.
Aryl bedeutet einen carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Rest.
Ein carbocyclischer aromatischer Rest bedeutet vorzugsweise Phenyl, Napth-1-yl oder Naphth-2-yl oder mit 1 bis 3, vorzugsweise 1 oder 2 niederen Alkyl-, niederen Alkoxy-, Halogen- oder Trifluormethylsubstituenten substituiertes Phenyl oder mit einem Substituenten -W-Z substituiertes Phenyl, vorzugsweise in p-Stellung, worin W eine Einfachbindung, niederes Alkylen oder Oxy-niederes Alkylen bedeutet und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy oder in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters oder Amids derivatisiertes Carboxy bedeutet.
Ein heterocyclischer aromatischer Rest bedeutet vorzugsweise Pyridyl, Thienyl, Pyrrolyl oder Indolyl oder einen der genannten Reste, der mit niederem Alkyl oder Halogen substituiert ist.

Pyridyl bedeutet Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl oder Pyrid-4-yl, vorzugsweise Pyrid-2-yl oder Pyrid-3-yl.
Thienyl bedeutet Thien-2-yl oder Thien-3-yl, vorzugsweise Thien-2-yl.
Indolyl bedeutet Indol-2-yl oder Indol-3-yl, vorzugsweise Indol-3-yl.
Pyrrolyl bedeutet Pyrrol-1-yl, Pyrrol-2-yl oder Pyrrol-3-yl, vorzugsweise Pyrrol-1-yl.
Aryl-niederes Alkyl bedeutet vorzugsweise Aryl-(unverzweigtes oder verzweigtes C_1–C_4-Alkyl), worin Aryl wie oben definiert ist, z.B. Benzyl oder 1- oder 2-Phenyl-ethyl, -propyl oder -butyl, die jeweils am Phenylring unsubstituiert oder substituiert sind, wie oben für carbocyclisches Aryl definiert ist; oder Pyrid-2-ylmethyl, Pyrid-3-ylmethyl oder Pyrid-4-ylmethyl oder (Pyrid-2-yl-, Pyrid-3-yl- oder Pyrid-4-yl)-ethyl, -propyl oder -butyl; oder Naphth-1-ylmethyl oder Naphth-2-ylmethyl oder (Naphth-1-yl- oder Naphth-2-yl)ethyl, -propyl oder -butyl; oder Thien-2-ylmethyl oder Thien-3-ylmethyl oder (Thien-2-yl- oder Thien-3-yl)ethyl, -propyl oder -butyl.
Diaryl-niederes Alkyl bedeutet vorzugsweise Diphenyl-C_1–C_4-Alkyl, z.B. ω, ω-Diphenylmethyl, -ethyl oder -propyl.
Hydroxy-niederes Alkyl bedeutet vorzugsweise 2-, 3- oder 4-Hydroxy-C_2–C_4-Alkyl, vorzugsweise Hydroxyethyl.
In Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestertes Carboxy bedeutet vorzugsweise einen Ester, der durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen in die freie Carbonsäure umgewandelt werden kann, z.B. niederes Alkoxycarbonyl; (Amino-, mono- oder di-niederes Alkylamino)substituiertes niederes Alkoxycarbonyl; carboxysubstituiertes niederes Alkoxycarbonyl, z.B. α-Carboxy-substituiertes niederes Alkoxycarbonyl; niederes Alkoxycarbonyl-substituiertes niederes Alkoxycarbonyl, z.B. α-niederes Alkoxycarbonyl-substituiertes niederes Alkoxycarbonyl; arylsubstituiertes niederes Alkoxycarbonyl, z.B. gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl oder Pyridylmethoxycarbonyl; (Hydroxy-, niederes Alkanoyloxy- oder niederes Alkoxy)substituiertes niederes Alkoxycarbonyl, z.B. Pivalyloxymethoxycarbonyl; (Hydroxy-, niederes Alkanoyloxy- oder niederes Alkoxy)substituiertes niederes Alkoxymethoxycarbonyl; Bicycloalkoxycarbonyl-substituiertes niederes Alkoxycarbonyl, z.B. Bicyclo[2.2.1]heptyloxycarbonyl-substituiertes niederes Alkoxycarbonyl, speziell Bicyclo[2.2.1] heptyloxycarbonyl-substituiertes Methoxycarbonyl wie Bornyloxycarbonyl-methoxycarbonyl; Phthalid-3-yloxycarbonyl; (niederes Alkyl-, niederes Alkoxy- oder Halogen)substituiertes Phthalid-3-yloxycarbonyl; niederes Alkoxycarbonyloxy-niederes Alkoxycarbonyl, z.B. 1-(Methoxy- oder Ethoxycarbonyloxy)ethoxycarbonyl; Aryloxycarbonyl, z.B. Phenoxycarbonyl oder Phencxycarbonyl, das vorteilhaft in o-Stellung mit Carboxy oder niederem Alkoxycarbonyl substituiert ist. Bevorzugt sind C_1–C_4-Alkylester, ω-Di-niederes Alkylamino-alkylester, z.B. Di-(C_1–C_4-Alkylamino)ethylester und Pivaloyloxymethylester. Als pharmazeutisch verträglicher Ester veresterte Carboxy ist vorzugsweise niederes Alkoxycarbonyl.
In Form eines pharmazeutisch verträglichen Amids derivatisiertes Carboxy ist vorzugsweise Carbamoyl, Mono(niederes Alkyl)carbamoyl oder Di(niederes Alkyl)carbamoyl.
Mono- und Di(niederes Alkyl)carbamoyl sind z.B. N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl- und N,N-Diethylcarbamoyl.
Die pharmazeutisch verträglichen Esterderivate, bei denen eine oder mehrere freie Hydroxygruppen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Esters verestert sind, sind speziell Arzneimittelvorläufer, die durch Solvolyse unter physiologischen Bedingungen in die Verbindungen der Formel I mit freien Hydroxygruppen umgewandelt werden können. Als solche pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelvorläufer-Ester sind bevorzugt unverzweigte oder verzweigte niedere Alkansäureester, z.B. Essigsäure-, Isobuttersäure- oder Pivalinsäureester; niedere Alkoxy-niedere Alkansäureester, z.B. Methoxyessigsäure- oder 3-Ethoxy-propionsäureester; Arylcarbonsäureester, z.B. Benzoesäure oder Nicotinsäureester; Carbamidsäure- und Mono- oder Di(niederes Alkyl)carbamidsäureester (Carbamate), z.B. Mono- oder Diethylcarbamidsäure- oder Mono- oder Dimethylcarbamidsäureester. Meist bevorzugt sind die niederen Alkansäureester und niederen Alkoxyalkansäureester.
Eine niedere Alkansäure enthält vorzugsweise eine unverzweigte Kette oder eine verzweigte C_1–C_4-Alkylkette, z.B. Essigsäure, Isobuttersäure oder Pivalinsäure.
Eine niedere Alkoxy-niedere Alkansäure ist vorzugsweise eine niedere Alkoxy-C_2–C_4-Alkansäure, z.B. Methoxyessigsäure oder 3-Ethoxy-propinsäure.
Eine Arylcarbonsäure ist vorzugsweise Benzoesäure, mit 1 bis 3 der Substituenten niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituierte Benzoesäure; Pyridin-2-, 3- oder 4-carbonsäure oder Thiophen-2- oder 3-carbonsäure.
Pharmazeutisch verträgliche Salze sind allgemein Säureadditionssalze, vorzugsweise solche mit therapeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren, wie starken Mineralsäuren, z.B. Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure; Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure; aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Gluconsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Brenztraubensäure, Phenylessigsäure, Benzoesäure, 4-Amino-benzoesäure, Anthranilsäure, 4-Hydroxy-benzoesäure, Salicylsure, 4-Amino-salicylsäure, Pamosäure, Nicotinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Hydroxyethansulfonsäure, Benzensulfonsäure, p-Toluensulfonsäure, Naphthalensulfonsäure, Sulfanilsäure, Cyclohexylsulfamidsäure oder Ascorbinsäure. Für Verbindungen mit einer freien Carboxygruppe werden pharmazeutisch verträgliche Salze auch mit Basen gebildet, z.B. Alkalimetallsalze wie das Natriumsalz, oder Salze mit pharmazeutisch verträglichen Aminen wie Tromethamin.
Zur Isolierung oder Reinigung ist es auch möglich, pharmazeutisch unverträgliche Salze zu verwenden. Nur die pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Salze werden jedoch therapeutisch verwendet und werden daher bevorzugt.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen an In-vitro- und In-vitro-Testsystemen Adenosinrezeptoragonistwirkung bei Säugetieren. Die erfindungsgemäßen Adenosinrezeptoragonisten sind brauchbar bei Säugetieren einschließlich Menschen z.B. zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen, speziell Bluthochdruck und Thrombose.
Die oben genannten Eigenschaften sind durch In-vitro- und In-vitro-Tests nachweisbar, wobei vorzugsweise Säugetiere benutzt werden, z.B. Ratten, Hunde, Affen oder isolierte Organe, Gewebe oder Präparate davon. Die genannten Verbindungen können in vitro als Lösungen, z.B. vorzugsweise wäßrige Lösungen, und in vivo enteral oder parenteral, vorzugsweise oral oder intravenös, z.B. in Gelatinekapseln, als Stärkesuspensionen oder in wäßrigen Lösungen angewendet werden. Die Dosierung in vitro kann zwischen etwa 10^{-5} und 10^{-9}-molarer Konzentration betragen. Die Dosierung in vivo kann zwischen etwa 0,001 und 25 mg/kg · d, vorzugsweise zwischen etwa 0,0025 und 10 mg/kg.d betragen, je nach der Art der Verbindung und der Verabreichungsweise.

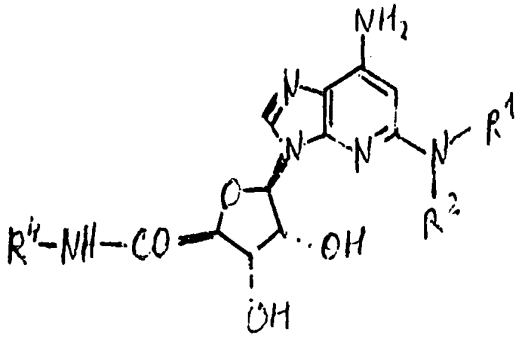
Adenosin-2 (A-2)-Rezeptorbindungseigenschaften, die Adenosin-2-Rezeptor-Agonistwirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen anzeigen, können in vitro bestimmt werden durch Bestimmung ihrer Fähigkeit, die spezifische Bindung von ^{3}H-5'-N-Ethylcarbamoyl-adenosin (^{3}H-NECA) zu inhibieren, z. B. im wesentlichen wie von R. F. Bruns et al., Mol. Pharmacol. 29, 331, 1986, beschrieben, an Striärmembranpräparaten aus dem Corpus striatum männlicher Sprague-Dawley-Ratten. Die zur Verdrängung der spezifischen Bindung von 1 nM ^{3}H-NECA erforderliche Konzentration einer speziellen Verbindung wird in Gegenwart von 50 nM Cyclopentyladenosin bestimmt.
Adenosin-1 (A-1)-Rezeptorbindungseigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen, die die Adenosin-1-Rezeptor-Agonistwirkung anzeigen, können bestimmt werden z. B. im wesentlichen nach R. F. Bruns et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 5547, 1980, durch Bestimmung ihrer Fähigkeit, die spezifische Bindung von ^{3}H-Cyclohexyl-adenosin (^{3}H-CHA) in Rattenhirnmembranpräparaten von Sprague-Dawley-Ratten zu inhibieren. Die benötigte Konzentration einer speziellen Verbindung zur Verdrängung der spezifischen Bindung von 1 nM ^{3}H-CHA wird bestimmt.
Die Selektivität für den Adenosin-2-(A-2)-Rezeptor kann ermittelt werden durch Vergleich der relativen Wirksamkeit bei den beiden Adenosinrezeptortests.
Als Maß für die In-Vivo-Adenosinrezeptor-Agonistwirkung kann die hypotensive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei normotonen oder spontan hypertensiven Ratten bei intravenöser oder oraler Verabreichung dienen. Typisch kann die blutdrucksenkende Wirkung von normotonen Ratten folgendermaßen bestimmt werden.
Adulte männliche Ratten von 300–400 g Körpergewicht werden mit Inactin (100 mg/kg i. p.) anästesiert. Eine Femoralarterie und eine kontralaterale Vene werden zur direkten Blutdruckmessung bzw. zur i. v. Verabreichung des Mittels punktiert. Vor Beginn des Tests wird den Tieren zwecks Anpassung eine 15minütige Ruhepause gewährt. Das Vehikel (1 ml/kg i. v.) wird innerhalb von 30 s verabreicht, danach werden 0,3 ml physiologische Kochsalzlösung als Spülung innerhalb von 30 s verabreicht. Die Veränderungen im diastolischen Blutdruck werden mit einem Beckmann-Polygraph aufgezeichnet, während die Herzfrequenz als Funktion des Pulses aufgezeichnet wird. Die Testverbindung wird wie das Vehikel verabreicht und eine Dosis-Wirkungs-Kurve aufgestellt. Es werden die prozentualen Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks aufgezeichnet.
Die blutdrucksenkende Wirkung bei spontan hypertensiven Ratten wird in bekannter Weise durch orale Verabreichung bestimmt.
Die antithrombotische Wirkung kann z. B. durch Messung der Inhibierung der Collagen-induzierten Blutplättchenaggregation bestimmt werden.
Beispielverbindungen gemäß der Erfindung haben einen IC_{50}-Wert von etwa 1×10^{-7} M beim In-vitro-Adenonsin-2-Rezeptor-Bindungstest und verringern wirksam den Blutdruck bei einer Dosis von 10 mg/kg p. o. bei spontan hypertensiven Ratten. Sie zeigen auch bei In-vitro-Tests eine mehr als 100fach größere Wirksamkeit am A-2-Rezeptor als am A-1-Rezeptor.
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, C_3–C-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Adamantyl-niederes Alkyl, Bicycloheptyl-niederes Alkyl, Aryl oder Aryl-niederes Alkyl ist, worin Aryl Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Naphthyl oder Phenyl bedeutet, welches substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy und niederem Alkyl, oder Aryl Phenyl bedeutet, das substituiert ist mit einem Substituenten –W–Z, worin W eine Einfachbindung, niederes Alkylen oder Oxy-niederes Alkylen bedeutet und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, Carboxy, welches als pharmazeutisch verträglicher Ester oder als pharmazeutisch verträgliches Amid modifiziert ist, oder R^1 Diaryl-niederes Alkyl ist, worin Aryl Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy oder niederem Alkyl substituiertes Phenyl ist; R^2 Wasserstoff oder niederes Alkyl ist; R^3 Hydroxymethyl oder –CO–NH–R^4 ist, worin R^4 niederes Alkyl, Hydroxy-niederes Alkyl, C_3–C_6-Cycloalkyl, C_3–C_6-Cycloalkyl-niederes Alkyl ist oder Aryl-niederes Alkyl ist, worin Aryl Thienyl, Naphthyl, Phenyl oder Phenyl ist, welches mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl, Hydroxy, Cyan, Carboxy oder als pharmazeutisch verträglicher Ester oder als pharmazeutisch verträgliches Amid modifiziertes Carboxy ist; pharmazeutisch verträgliche Ester derselben, worin eine oder mehrere Hydroxygruppen als pharmazeutisch verträgliche Ester verestert sind; und pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Eine spezielle Verkörperung der Erfindung betrifft Verbindungen der oben angegebenen Formel I, worin R^3 –CONHR^4 ist und R^1, R^2 und R^4 die oben definierte Bedeutung haben; pharmazeutisch verträgliche Ester wie oben definiert und pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Eine weitere spezielle Verkörperung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R^3 Hydroxymethyl ist und R^1 und R^2 wie oben definiert sind; pharmazeutisch verträgliche Ester derselben wie oben definiert und pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Bevorzugt sind die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen R^2 Wasserstoff ist.
Speziell bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Adamantyl-niederes Alkyl, Norbornyl-niederes Alkyl, Tetrahydropyranyl-niederes Alkyl, Phenyl, unsubstituiertes oder mit einem oder zwei Substituenten aus der Gruppe niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, niederes Alkoxycarbonyl, Carboxy-niederes Alkyl und Carboxy-niederes Alkoxy im Phenylring substituiertes Phenyl-niederes Alkyl, Diphenyl-niederes Alkyl, Naphthyl-niederes Alkyl, Pyridyl-niederes Alkyl oder Thienyl-niederes Alkyl ist und R^3 Hydroxymethyl oder –CONHR^4 ist, worin R^4 niederes Alkyl ist; sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Spezieli bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R^1 C_5–C_6-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Phenyl, unsubstituiertes oder im Phenylring mit niederem Alkyl, niederem Alkoxy, Di-niederem Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl-niederes Alkyl oder Pyridyl-niederes Alkyl ist, R^2 Wasserstoff ist und R^3 Hydroxymethyl oder –CONHR^4 ist, worin R^4 Ethyl ist, sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.

Eine spezielle Verkörperung der Erfindung sind Verbindungen der Formel II



(I)

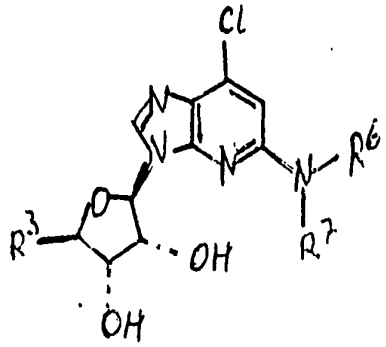
worin R^1 Bicycloheptyl-niederes Alkyl, Adamantyl-niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Aryl oder Aryl-niederes Alkyl, worin Aryl Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl oder einem Substituenten –W–Z substituiertes Phenyl, worin W eine Einfachbindung, niederes Alkylen oder Oxy-niederes Alkylen bedeutet und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederes Alkylcarbamoyl bedeutet, ist, R^2 Wasserstoff oder C_1–C_3-Alkyl ist; pharmazeutisch verträgliche Esterderivate als Arzneimittelvorläufer, worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen als pharmazeutisch verträgliche Ester verestert sind und pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel II, worin R^1 –$(CH_2)_n$–R^5 ist, worin n 2 bis 5 ist und R^5 Thienyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl oder einem Substituenten –W–Z substituiertes Phenyl, worin W eine Einfachbindung, C_1–C_4-Alkylen oder Oxy–C_1–C_3-Alkylen ist und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederes Alkylcarbamoyl ist, bedeutet oder R^5 C_5–C_7-Cycloalkyl, Norbornyl oder Adamantyl ist; R^2 Wasserstoff ist; pharmazeutisch verträgliche Esterderivate derselben, worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen in Form pharmazeutisch verträglicher Ester verestert sind; sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, worin R^5 Cyclohexyl, Phenyl oder mit C_1–C_4-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet.
Eine weitere bevorzugte Verkörperung der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel II, worin R^1 Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl, Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederem Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederem Alkylcarbamoyl substituiertes Phenyl bedeutet; R^2 Wasserstoff ist; pharmazeutisch verträgliche Esterderivate als Arzneimittelvorstufen, worin eine oder mehrere der Hydroxygruppen als pharmazeutisch verträgliche Ester verestert sind; sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Eine weitere Verkörperung der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel III



(III)

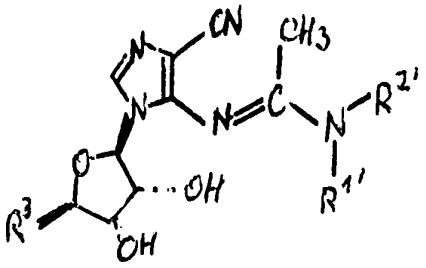
worin R^1 Bicycloheptyl-niederes Alkyl, Adamantyl-niederes Alkyl, C_3–C_7-Cycloalkyl-niederes Alkyl, Aryl oder Aryl-niederes Alkyl, worin Aryl Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl oder einem Substituenten –W–Z substituiertes Phenyl, worin W eine Einfachbindung, niederes Alkylen oder Oxy-niederes Alkylen bedeutet und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederes Alkylcarbamoyl bedeutet, ist; R^2 Wasserstoff ist; R^4 C_1–C_4-Alkyl, Cyclopropyl oder Hydroxy-C_2–C_4-alkyl ist; pharmazeutisch verträgliche Esterderivate derselben als Arzneimittelvorläufer, worin die Hydroxygruppen als pharmazeutisch verträgliche Ester verestert sind; sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel III, worin R^1 –$(CH_2)n$–R^5 ist, n 2 bis 5 ist und R^5 Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl oder einem Substituenten –W–Z substituiertes Phenyl ist, worin W eine Einfachbindung, C_1–C_4-Alkylen oder Oxy-C_1–C_4-alkylen ist und Z Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederes Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederes Alkylcarbamoyl ist; oder R^5 C_5–C_7-Cycloalkyl, Norbornyl oder Adamantyl ist; R^2 Wasserstoff ist; R^4 C_1–C_3-Alkyl oder Cyclopropyl ist; pharmazeutisch verträgliche Esterderivate derselben als Arzneimittelvorläufer, worin die Hydroxygruppen als pharmazeutisch verträgliche Ester verestert sind; sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
Weiterhin bevorzugt sind die genannten Verbindungen, worin R^5 Cyclohexyl, Phenyl oder mit C_1–C_4-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl ist.
Eine weitere bevorzugte Verkörperung der Erfindung sind Verbindungen der Formel III, worin R^1 Thienyl, Pyridyl, Phenyl oder mit Halogen, Trifluormethyl, niederem Alkoxy, niederem Alkyl, Hydroxy, Cyan, Carboxy, niederem Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-niederem Alkylcarbamoyl substituiertes Phenyl ist, R^2 Wasserstoff ist, R^4 C_1–C_3-Alkyl oder Cyclopropyl ist; pharmazeutisch verträgliche Esterderivate derselben als Arzneimittelvorläufer, worin die Hydroxygruppen als pharmazeutisch verträgliche Ester verestert sind; sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.

Am meisten bevorzugt sind die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch verträglichen Salze derselben.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können z. B. nach folgendem Verfahren dargestellt werden:
(a) Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



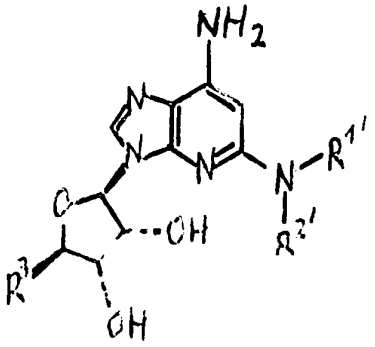
(IV),

worin R^6 dem Rest R^1 gemäß obiger Definition entspricht, R^7 Wasserstoff, niederes Alkyl oder $COOR^8$ bedeutet, worin R^8 niederes Alkyl bedeutet und R^3 wie oben definiert ist, mit Hydrazin und anschließende Desaminierung des entstehenden 7-Hydrazino-Derivats, worin R^6 und R^3 wie für Formel IV definiert sind und R^7 Wasserstoff oder niederes Alkyl ist, zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I; oder
(b) Cyclisierung einer Verbindung der Formel V, vorzugsweise worin die Hydroxygruppen geschützt sind,



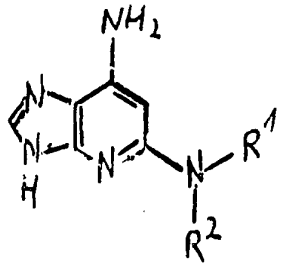
(V)

und worin $R^{1'}$ wie R^1 definiert ist, jedoch nicht Wasserstoff ist, und $R^{1'}$ auch Benzyl sein kann, welches auch mit niederem Alkoxy substituiert sein kann; $R^{2'}$ niederes Alkyl oder Benzyl sein kann, welch letzteres mit niederem Alkoxy substituiert sein kann, zu einer Verbindung der Formel VI



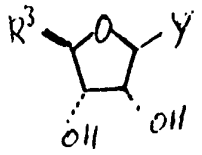
(VI),

worin die Hydroxygruppen vorzugsweise in geschützter Form vorliegen, und, wenn $R^{1'}$ und/oder $R^{2'}$ Benzyl bedeuten, welches mit niederem Alkoxy substituiert sein kann, Debenzylierung und gegebenenfalls Entschützung der genannten Verbindung der Formel VI zu der entsprechenden Verbindung der Formel I; oder
(c) Kondensation einer Verbindung der Formel VII



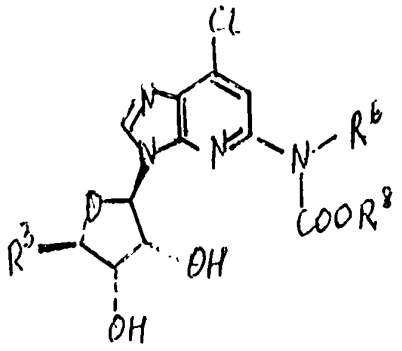
(VII),

worin R^1 und R^2 die oben definierte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel VIII



(VIII),

worin R^3 die oben definierte Bedeutung hat, die Hydroxygruppen in geschützter Form vorliegen und Y eine Austrittsgruppe bedeutet; und bei jedem der obigen Verfahren zeitweiliger Schutz aller störenden reaktiven Gruppen im Ausgangsmaterial und dann schrittweise Entfernung aller Schutzgruppen in dem gebildeten Produkt, sofern erforderlich, und, wenn gewünscht, Umwandlung einer gebildeten Verbindung der Formel I in eine andere erfindungsgemäße Verbindung oder Umwandlung einer freien Verbindung in ein Salz oder eines gebildeten Salzes in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz, und, wenn erforderlich, Isolierung eines wesentlich reinen Isomers aus einem gebildeten Stereoisomerengemisch.
Die Reaktionen, die zu Endprodukten oder Zwischenprodukten führen, werden vorteilhaft unter Sauerstoffausschluß durchgeführt. Die Darstellung nach Verfahren (a) erfolgt, indem zuerst eine Verbindung der Formel IV mit Hydrazin, vorteilhaft mit Hydrazinhydrat bei erhöhter Temperatur umgesetzt wird. Im Falle eines Ausgangsmaterials der Formel IV, worin R^7–$COOR^8$ ist, wird ein entsprechendes Hydrazinderivat, worin R^7 Wasserstoff ist, erhalten. Desaminierung des gebildeten Hydrazins erfolgt vorteilhaft mit Raney-Nickel, z.B. in Gegenwart von Ammoniak in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol bei erhöhter Temperatur. Die Hydrazinkondensation und die Desaminierung mit Raney-Nickel werden vorteilhaft in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt.
Vorzugsweise ist R^6 wie R^1 gemäß Definition für Formel I, jedoch nicht Aryl.
Die Darstellung nach Verfahren (a) wird äußerst vorteilhaft zur Darstellung von Verbindungen der Formel I verwendet, worin R^3 Hydroxymethyl ist.
Die Ausgangsmaterialien können dargestellt werden, wie unten für Verbindungen, in denen R^3 Hydroxymethyl ist, beispielhaft ausgeführt: Ein Carbamatester von 7-Chlor-5-amino-3H-imidazo[4,5-b]pyridin der unten angegebenen Formel XIII, worin R^6 Wasserstoff ist und R^8 niederes Alkyl ist, z.B. N-(7-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)carbamidsäureethylester wird, z.B. als Trimethylsilylderivat, mit dem entsprechenden reaktiven Ribosederivat, z.B. 1-0-Acetyl-2,3,5-triacyl-β-D-ribofuranose kondensiert, wobei nach Entfernung der Hydroxy-Schutzgruppen eine Verbindung der Formel IVa



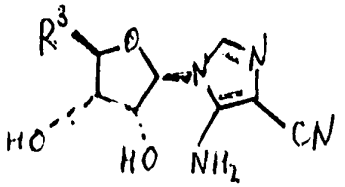
(IVa)

erhalten wird, worin R^6 Wasserstoff ist, R^3 Hydroxymethyl ist und R^8 niederes Alkyl ist.
Das Ausgangsmaterial, der N-(7-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)carbamatester kann z.B. nach Rec. Trav. Chim. 93, S. 160, 1974 dargestellt werden.
Verbindungen der Formel IVa können nach J. Heterocyclic Chem. 15, S. 839, 1978 dargestellt werden.
In einer gebildeten Verbindung der Formel IVa, worin R^6 Wasserstoff ist, können die vicinalen Hydroxygruppen vorteilhaft als Ketal geschützt werden, z.B. als Isopropyliden-, Cyclohexyliden- oder Benzylidenderivat, und wenn R^3 Hydroxymethyl ist, wird die primäre Hydroxygruppe z.B. als Tetrahydropyranylether geschützt. Kondensation mit einer Verbindung der Formel IX

$$R^{6'}–X \qquad (IX),$$

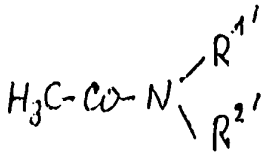
worin $R^{6'}$ R^1 gemäß obiger Definition, jedoch außer Wasserstoff, vorzugsweise außer Wasserstoff oder Aryl bedeutet, und X eine Austrittsgruppe ist, speziell reaktiv verestertes Hydroxy, in Gegenwart einer starken Base im wasserfreien Medium, wie Natriumhydrid in Dimethylformamid, und Entfernung der Ribose-Schutzgruppen mit verdünnter Säure liefert eine entsprechende Verbindung der Formel IVa, worin R^6 gleich $R^{6'}$ ist.
Eine Austrittsgruppe X in Formel IX bedeutet bei den obigen Verfahren reaktiv verestertes Hydroxy, speziell Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Iod, aliphatisch oder aromatisch substituiertes Sulfonyloxy, z.B. Methylsulfonyloxy oder Tosyloxy.
Bei der obigen Reaktionsfolge kann $R^{6'}$–X z.B. auch ein entsprechend substituiertes Allylhalogenid bedeuten, und die Doppelbindung in dem gebildeten geschützten Produkt kann durch Hydrierung im Anschluß an die Alkylierung reduziert werden.
Die Ausgangsmaterialien der Formel IX sind bekannt und werden nach bekannten Methoden dargestellt, z.B. wie in den Beispielen.
Ein Ausgangsmaterial der Formel IV, worin R^7 niederes Alkyl bedeutet, wird dargestellt durch Behandlung eines Zwischenprodukts der Formel IVa, worin R^6 gleich $R^{6'}$ ist und das wie oben erhalten wurde und in dem die Hydroxygruppen noch in geschützter Form vorliegen, z.B. mit wäßrigem Natriumhydroxid zur Entfernung der –$COOR^8$-Gruppe, Alkylierung des entstehenden sekundären Amins z.B. mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, z.B. Natriumhydrid, und dann, wenn gewünscht, Entfernung der Hydroxy-Schutzgruppen, z.B. mit verdünnter Salzsäure.

Die Cyclisierung nach Verfahren (b) erfolgt mit einer starken Base, z. B. Natriumhydrid, in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel wie Dioxan. Die vicinalen sekundären Hydroxygruppen in dem Ausgangsmaterial der Formel IV werden vorzugsweise als Ketal geschützt, z. B. als Isopropyliden-, Benzyliden- oder Cyclohexylidenderivat, und die primäre Hydroxygruppe (wenn R^3 Hydroxymethyl ist) kann geschützt werden z. B. als Tetrahydropyranylether, oder die Hydroxygruppen können auch als Ester geschützt werden.
N-Debenzylierung der Gruppen $R^{1'}$ und/oder $R^{2'}$, wenn diese (gegebenenfalls substituiertes) Benzyl sind, erfolgt nach bekannten Methoden, z. B. durch katalytische Hydrierung.
Das Verfahren (b) kann z. B. zur Darstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 Aryl ist, verwendet werden.
Das Ausgangsmaterial der Formel V in geschützter Form kann dargestellt werden durch Kondensation einer Verbindung der Formel X



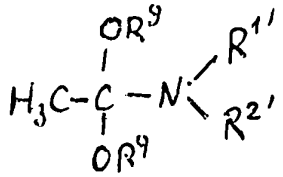
(X),

worin R^3 wie oben definiert ist und die Hydroxygruppen als Ester- oder Etherderivate geschützt sind, mit einem Acetamidderivat der Formel XI



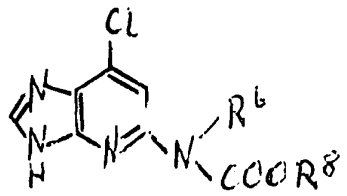
(XI),

worin $R^{1'}$ und $R^{2'}$ wie für Verbindungen der Formel V definiert sind, z. B. in Gegenwart von Phosphorylchlorid oder Thionylchlorid in einem polaren Lösungsmittel wie Acetonitril oder mit einem entsprechenden di-niederen Alkylacetalderivat derselben der Formel XII



(XII),

worin R^9 niederes Alkyl bedeutet, mit oder ohne ein inertes Lösungsmittel wie Acetonitril.
Die Verbindungen der Formel X, XI und XII sind bekannt und werden nach bekannten Methoden dargestellt. Geschützte Verbindungen der Formel X sind z. B. beschrieben in J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1987, S. 1530, und Chemical Abstracts 71, 12561 n, 1969. Die Ausgangsamide der Formel XI werden aus den entsprechenden Aminen und einem reaktiven Derivat von Essigsäure dargestellt und können nach bekannten Methoden in die entsprechenden Acetale der Formel XII umgewandelt werden.
Die Kondensation nach Verfahren (c) erfolgt z. B. in Gegenwart eines Silylierungsmittels, z. B. Hexamethyldisilazan, wobei zunächst in situ das Trimethylsilylderivat einer Verbindung der Formel VII gebildet wird, das dann mit einer Verbindung der Formel VIII in geschützter Form behandelt wird, z. B. 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-β-D-ribofuranose, 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylbromid oder 1-Chlor-1-desoxy-N-ethyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranoamid, und die Schutzgruppen werden dann nach Bedarf nach und nach abgespalten.
Die Austrittsgruppe Y in Formel VIII ist vorzugsweise Halogen, wie Brom oder Chlor, oder niederes Alkanoyloxy, speziell Acetoxy.
Zwischenprodukte der Formel VIII in geschützter Form sind bekannt.
Die Ausgangsmaterialien der Formel VII können folgendermaßen dargestellt werden:
Beispielsweise wird ein Carbamatesterderivat von 7-Chlor-5-amino-3H-imidazo[4,5-b]pyridin der Formel XIII



(XIII),

worin R^6 Wasserstoff und R^8 niederes Alkyl ist, z. B. N-(7-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl) carbamidsäureethylester, worin das Stickstoffatom des Imidazolringes geschützt ist, z. B. durch Benzyloxymethyl, mit einer Verbindung der Formel IX gemäß obiger Definition alkyliert, wobei nach Behandlung mit verdünnter Säure zur Entfernung der N-Schutzgruppe eine Verbindung der Formel XIII erhalten wird, worin R^6 die gleiche Bedeutung wie oben für R^1 definiert hat, jedoch nicht Wasserstoff oder Aryl ist. Diese wird nach Methode (a) durch Kondensation mit Hydrazin und Behandlung mit Raney-Nickel in eine Verbindung der Formel VII umgewandelt.

Auch 4-Amino-5-cyan-imidazol kann entsprechend Verfahren (b) mit einem Acetamidderivat der Formel XI oder XII umgesetzt werden, wobei nach Debenzylierung eine Verbindung der Formel VII erhalten wird. Diese Methode kann zur Darstellung von Zwischenprodukten der Formel VII verwendet werden, worin R^1 Aryl ist, welche in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden können, in denen R^1 Aryl ist.

Bei der Darstellung der hier genannten Ester und Amide werden funktionelle Derivate der Carbonsäuren verwendet, wie z.B. Anhydride, Säurehalogenide, Säureazide, niedere Alkylester und aktivierte Ester derselben. Gemischte Anhydride sind vorzugsweise solche mit Pivalinsäure oder ein niederer Alkyl-(Ethyl-, Isobutyl-)hemiester der Kohlensäure; Säurehalogenide sind z.B. Chloride oder Bromide; aktivierte Ester sind z.B. Succinimido-, Phthalimido- oder 4-Nitro-phenylester; niedere Alkylester sind z.B. die Methyl- oder Ethylester.

Bei den Ausgangsprodukten und Zwischenprodukten, die in der hier beschriebenen Weise in die erfindungsgemäßen Verbindungen umgewandelt werden, können vorhandene funktionelle Gruppen wie Amino oder Hydroxy gegebenenfalls durch gebräuchliche Schutzgruppen geschützt werden. Geschützte Amino- und Hydroxygruppen sind solche, die unter milden Bedingungen in die freien Amino- und Hydroxygruppen umgewandelt werden können, ohne daß das Molekülgerüst zerstört wird oder unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden.

Übliche Schutzgruppen, die diesen Bedingungen entsprechen, sowie ihre Einführung und Abspaltung sind z.B. in J.F.W. McOmie, „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.

Beispielsweise kann eine Hydroxygruppe als Ester geschützt werden, z.B. als Acylderivat wie niederes Alkanoyl-, Benzoyl-, Benzyloxycarbonyl- oder niederes Alkoxycarbonylderivat, oder als Ether, z.B. als niederes Alkyl-, Tetrahydropyran-2-yl-, Trityl- oder Benzylderivat.

Hydroxygruppen an benachbarten Kohlenstoffatomen können auch geschützt werden in Form von Ketalen oder Acetalen, wie niedere Alkyliden-, z.B. Isopropyliden-, Benzyliden- oder 5- oder 6gliedrigen Cycloalkyliden-, z.B. Cyclopentyliden- oder Cyclohexylidenderivaten.

Verbindungen der Formel I, II oder III gemäß obiger Definition, worin die beiden Hydroxygruppen in 2- und 3-Stellung des Ribofuranosylsubstituenten als Ketal oder Acetal gemäß obiger Definition geschützt sind, sind besonders wichtige Zwischenprodukte zur Darstellung der Endprodukte I, II oder III.

In einer Verbindung der Formel I oder einem Zwischenprodukt, bei dem eine oder mehrere funktionelle Gruppen geschützt sind, können diese, z.B. Hydroxygruppen, nach bekannten Methoden freigesetzt werden, z.B. durch Solvolyse, speziell Hydrolyse mit Säuren, oder durch Hydrogenolyse.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Zwischenprodukte für diese können nach bekannten chemischen Methoden, wie im folgenden illustriert, in andere erfindungsgemäße Verbindungen oder entsprechende Zwischenverbindungen umgewandelt werden. Zum Beispiel kann die Umwandlung von Verbindungen der Formel I mit freien Hydroxygruppen in Esterderivaten derselben durch Kondensation mit einer entsprechenden Carbonsäure, vorteilhaft in Form eines reaktiven funktionellen Derivats derselben, nach bekannten Acylierungs- (Veresterungs-)Verfahren durchgeführt werden. Beispielsweise wird ein geeignetes Carbonsäureanhydrid wie Acetanhydrid mit einer Verbindung der Formel I in Gegenwart einer geeigneten Base, z.B. Triethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylamino-pyridin in einem inerten Lösungsmittel wie Acetonitril kondensiert.

Die oben genannten Reaktionen erfolgen nach Standardmethoden in Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solchen, die gegenüber den Reagenzien inert sind und als Lösungsmittel für diese dienen, von Katalysatoren, Kondensationsmitteln oder genannten anderen Reagenzien und/oder Inertatmospären, bei niedrigen Temperaturen, Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, letzteren vorzugsweise in der Nähe des Siedepunktes der verwendeten Lösungsmittel, und bei Atmosphärendruck oder Überdruck.

Die Erfindung schließt auch jede Variante der vorliegenden Verfahren ein, bei dem ein Zwischenprodukt, das in irgendeiner Stufe desselben erhältlich ist, als Ausgangsmaterial verwendet wird und die restlichen Stufen durchgeführt werden, oder worin die Ausgangsmaterialien unter den Reaktionsbedingungen gebildet werden, oder worin die Reaktionspartner in Form ihrer Salze oder als optisch reine Antipoden eingesetzt werden. Wenn immer wünschenswert werden die obigen Verfahren nach vorherigem Schutz aller möglicherweise störenden funktionellen Gruppen durchgeführt, wie im folgenden dargelegt.

Vorteilhafterweise werden bei den genannten Reaktionen diejenigen Ausgangsmaterialien verwendet, die zur Bildung der als bevorzugt genannten Verbindungen führen.

Die Erfindung betrifft auch neue Ausgangsmaterialien und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Je nach den gewählten Ausgangsmaterialien und Methoden können die neuen Verbindungen in Form von Isomeren vorliegen, z.B. als Diastereomere, als optische Isomere (Antipoden) oder als Gemische derselben.

Sofern Diastereomerengemische der obigen Verbindungen oder von Zwischenprodukten erhalten werden, können diese in die einzelnen racemischen oder optisch aktiven Verbindungen nach bekannten Methoden aufgetrennt werden, z.B. durch fraktionierte Destillation, Kristallisation oder Chromatographie.

Racemische Produkte oder Zwischenprodukte können in die optischen Antipoden aufgetrennt werden, z.B. durch Trennung der diastereomeren Salze mit optisch aktiven Säuren oder Basen.

Basische racemische Verbindungen können in die optischen Antipoden aufgetrennt werden z.B. durch Trennung der diastereomeren Salze derselben, z.B. durch fraktionierte Kristallisation der d- oder l-Tartrate, Dibenzoyltartrate, Mandelate oder Camphersulfonate.

Saure racemische Verbindungen können gleichermaßen in die optischen Antipoden aufgetrennt werden durch Trennung ihrer diastereomeren Salze mit optisch aktiven Basen, z.B. d- oder l-1-Phenyl-ethylamin, -Cinchonidin, -Cinchonin, -Chinin, -Chinidin, -Ephedrin, -Dehydroabietylamin, -Brucin oder -Strychnin.

Schließlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder in freier Form oder als Salze erhalten werden.

Beispielsweise kann jede gebildete freie Base in das entsprechende Säureadditionssalz übergeführt werden, vorzugsweise mit Hilfe einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder durch Anionenaustauschsynthese, oder gebildete Salze können in die entsprechenden freien Basen übergeführt werden, z.B. mit Hilfe einer stärkeren Base, z.B. einem Metall- oder Ammoniumhydroxid, oder einem basischen Salz, z.B. einem Alkylimetallhydroxid oder -carbonat, oder durch Kationenaustauschsynthese. Diese oder andere Salze, z.B. die Picrate, können auch zur Reinigung der erhaltenen Basen verwendet werden, die Basen werden dann zunächst in Salze übergeführt. In Anbetracht der nahen Verwandtschaft der freien

Verbindungen und ihrer Salze ist immer, wenn eine Verbindung genannt ist, ein entsprechendes Salz ebenso gemeint, wenn ein solches möglich oder unter den entsprechenden Umständen geeignet ist.
Die Verbindungen einschließlich ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere zur Umkristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.
Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, speziell pharmazeutischer Zubereitungen mit Adenosin-2-Agonistwirkung, die zur Behandlung von z.B. Herz-Kreislauf-Zuständen wie Bluthochdruck, Thrombose und Arteriosklerose verwendet werden können.
Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen sind solche, die zum enteralen wie oralen und rektalen, transdermalen und parenteralen Gebrauch bei Säugetieren einschließlich Menschen zur Behandlung von Krankheiten, die auf Adenosin-2-Agonistwirkung zurückzuführen sind, wie Bluthochdruck, geeignet sind und eine wirksame Adenosin-2-stimulierende Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung allein oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern erhalten.
Die pharmazeutisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen werden zusammen mit Trägern zur enteralen oder parenteralen Anwendung zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet, die eine wirksame Dosis des Wirkstoffs enthalten. Bevorzugt sind Tabletten und Gelatinekapseln, die den Wirkstoff zusammen mit a) Verdünnungsmitteln, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Clycin; b) Gleitmitteln, z.B. Kieselgel, Talcum, Stearinsäure, deren Magnesium- oder Calciumsalzen und/oder Polyethylenglycol; für Tabletten auch c) Bindemitteln, z.B. Magnesiumaluminiumsilicat, Stärkepaste, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natrium-carboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und auf Wunsch d) Auflösungsmitteln, z.B. Stärken, Agar-Agar, Alginsäure oder deren Natriumsalz oder Brausepulver; und/oder e) Absorptionsmitteln, Farbstoffen, Geschmacksstoffen und Süßmitteln enthalten. Injizierbare Zubereitungen sind vorzugsweise wäßrige isotonische Lösungen oder Suspensionen, und Suppositorien werden vorzugsweise aus Fettemulsionen oder -suspensionen hergestellt.
Die genannten Zubereitungen können sterilisiert sein oder Hilfsmittel enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel oder Emulgatoren, Lösungsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer. Außerdem können die Zubereitungen auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten. Die genannten Zubereitungen werden nach herkömmlichen Misch-, Granulierungs- bzw. Überziehungsverfahren hergestellt und enthalten etwa 0,1 bis 75%, vorzugsweise etwa 1 bis 50% Wirkstoff.
Geeignete Formulierungen für transdermale Anwendung enthalten eine wirksame Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung und einen Träger. Vorteilhafte Träger sind absorbierbare pharmakologisch verträgliche Lösungsmittel, die den Durchgang durch die Haut des Wirts erleichtern. Charakteristisch liegen transdermale Arzneiformen als Binde vor, die aus einer Unterlage, einem Reservoir, das die Verbindung, gegebenenfalls mit Trägern, enthält, fakultativ einer geschwindigkeitskontrollierenden Barriere, die die Verbindung über einen langen Zeitraum mit einer kontrollierten und vorherbestimmten Geschwindigkeit an die Haut des Wirts abgibt, und Mitteln zur Befestigung der Vorrichtung an der Haut besteht.
Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen mit Adenosin-2-Agonistwirkung und pharmazeutischer Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Störungen, die auf Adenosin-2-Agonistwirkung zurückzuführen sind, speziell Herz-Kreislauf-Zustände (z.B. Bluthochdruck und Thrombose), bei Säugetieren.
Ein Aspekt betrifft vorteilhaft eine Methode zur Steigerung der Adenosin-2-Agonistwirkung bei Säugetieren und die Methode zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen bei Säugetieren, z.B. solchen, die auf Adenosin-2-Agonistwirkung zurückzuführen sind, z.B. Bluthochdruck oder Thrombose, durch Verwendung einer wirksamen Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung, vorzugsweise in Form der oben zitierten pharmazeutischen Zubereitungen.
Die verabreichte Wirkstoffdosis hängt von der Art des warmblütigen Tieres (Säugetieres), dem Körpergewicht, dem Alter und individuellen Zustand und der Form der Verabreichung ab.
Eine Dosiseinheit für ein Säugetier von etwa 50 bis 70kg Gewicht kann zwischen etwa 5 und 10mg Wirkstoff betragen.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung illustrieren und dürfen nicht als Einschränkung derselben betrachtet werden. Wenn nicht anders angegeben, erfolgt das Eindampfen immer unter vermindertem Druck, vorzugsweise zwischen 15 und 100mm Hg (20 bis 133mbar). Die Struktur der Endprodukte, Zwischenprodukte und Ausgangsstoffe wird durch analytische Methoden bestätigt, z.B. Mikroanalyse und spektroskopische Daten (z.B. Massenspektrum, IR, NMR). Verwendete Abkürzungen: Hexan: n-Hexan, Ether: Diethylether, THF: Tetrahydrofuran.

Beispiel 1:
Eine Suspension von 9,3mg N-(7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-3H-imidazo/4,5-b/pyrid-5-yl)-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-carbamidsäureethylester in 8ml Hydrazinmonohydrat wird im geschlossenen Rohr 24h bei 120°C erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Dabei wird 7-Hydrazino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-3H-imidazo/4,5-b/pyridin-5-amin als gelber Schaum erhalten. Dieser Schaum wird in 10ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 0,4ml einer Suspension von Raney-Nickel in mit Ammoniak gesättigtem Methanol zugegeben. Das Gemisch wird im geschlossenen Rohr 24h auf 110°C erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach Eindampfen der Lösungsmittel im Vakuum wird ein Feststoff erhalten, der durch eine Schicht von C-18-Kieselgel mit umgekehrten Phasen filtriert wird, wobei Methanol als Elutionsmittel verwendet wird. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wird der verbleibende Feststoff aus Methanol umkristallisiert und liefert 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amin, F. 194°C bis 195°C, Verbindung II mit R^1 = 2-Cyclohexyl-ethyl und R^2 = Wasserstoff.
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
Zu einem Gemisch von 1,2g N-(7-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)carbamidsäureethylester, dargestellt nach Schelling und Salemink, Receuil 93, No. 6, 160 (1974), 2,52g 2,3,5-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosylacetat, 4,06g Kalium-nonafluorbutansulfonat und 0,56g Hexamethyldisilazan in 70ml Acetonitril werden 1,67g Trimethylsilylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird unter

Stickstoff 21 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird es mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 50 ml gesättigtem wäßrigen Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst mit gesättigtem wäßrigen Natriumhydrogencarbonat und dann mit Salzwasser gewaschen und danach getrocknet (Natriumsulfat). Nach Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein Öl, welches in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst wird. Die Lösung wird 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand erneut in Wasser gelöst und zweimal mit Ether gewaschen.
Die wäßrige Phase wird im Vakuum eingedampft und liefert ein Glas. Dieses wird in heißem Acetonitril gelöst, die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, wobei N-(7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)carbamidsäureethylester, F. 107–111 °C, erhalten wird.
Eine Lösung von 0,74 g dieses Triols, 3,85 g 2,2-Dimethoxy-propan und 0,13 g d-Campher-10-sulfonsäure in 20 ml Aceton wird 20 h unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird sie im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird nochmals mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und dann getrocknet (Natriumsulfat). Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert, wobei N-[7-Chlor-3-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester, F. 138–140 °C, erhalten wird. Ein Gemisch von 7,4 g dieses Acetonids, 50 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran und 0,1 g p-Toluensulfonsäure wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Die Lösungsmittel werden im Vakuum abgedampft und der verbleibende Schaum durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester 9/1, danach mit Essigester als Elutionsmittel gereinigt. So wird N-[7-Chlor-3-(2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester als Schaum isoliert.
Zu einer Lösung von 1,22 g 2-Cyclohexyl-ethylbromid und 1,56 g N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester in 15 ml trockenem Dimethylformamid werden 0,25 g Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) zugegeben. Nach wenigen Minuten hört die Gasentwicklung auf, und das Gemisch wird 20 min auf 70 °C erhitzt. Die Reaktion wird mit Wasser unterbrochen und das Gemisch dreimal mit Essigester extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum liefert ein Öl, das durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ether/Hexan 40/60, danach Ether) gereinigt wird, wobei N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]-N-(2-cyclohexyl-ethyl)carbamidsäureethylester erhalten wird.
Zu einer Lösung von 1,5 g N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl -N-(2-cyclohexyl-ethyl)carbamidsäureethylester in 15 ml Methanol werden 15 ml 1 N HCl zugesetzt. Die Lösung wird 8,5 h auf 55 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, wobei N-(7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)-N-(2-cyclohhexyl-ethyl)carbamidsäureethylester als Feststoff erhalten wird.

Beispiel 2:
7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(3-cyclohexyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, F. 103–109 °C, wird aus 7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-N-(3-cyclohexyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin analog Beispiel 1 durch Behandlung mit Hydrazin und anschließend mit Raney-Nickel erhalten.
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) wird mit 4-Methyl-benzensulfonsäure-3-cyclohexyl-propylester (Becker, K. B., Boschung, A. F., Grob, C. A., Helv. Chim. Acta, 56, 2733 [1973]) analog Beispiel 1 alkyliert und liefert 7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5,0-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-N-(3-cyclohexyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin. In diesem Falle erfolgt die Spaltung des Carbamatesters während der Alkylierung.
Das Acetonid und die Tetrahydropyranyl-Schutzgruppen werden analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hydrolysiert, wobei 7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-N-(3-cyclohexyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin erhalten wird.

Beispiel 3:
7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(4-cyclohexyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, F. 88–92 °C, wird aus -N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) und 4-Methyl-benzensulfonsäure-4-cyclohexyl-butylester analog Beispiel 1 und 2 dargestellt.
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
Zu einer Lösung von 4-Cyclohexyl-buttersäure in 15 ml THF werden bei 0 °C 15 ml einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 6 h Rühren wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und durch vorsichtige Zugabe von 2 N HCl zersetzt. Dann wird das Gemisch mit Ether verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter Salzlösung gewaschen und mit Natriumsulfat/Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wird 4-Cyclohexyl-butan-1-ol als klares Öl erhalten. Dieses Öl wird dann in 20 ml trockenem Methylenchlorid, welches 3,5 ml Triethylamin und 2,85 g p-Toluensulfonylchlorid enthält, gelöst. Nach 22 h Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Wasser zersetzt und heftig gerührt. Das Gemisch wird mit 2 N Natriumhydroxid alkalisch gemacht und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Flash-Chromatographie (Methylenchlorid/Hexan 50/50) liefert 4-Methyl-benzensulfonsäure-4-cyclohexyl-butylester als klares Öl.

Beispiel 4:
7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-cyclohexylmethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin wird dargestellt aus N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) und Brommethylcyclohexan analog Beispiel 1 und 2. ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 7,98 (s, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,02 (d, 2H).

Beispiel 5:
7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-[2-(pyrid-2-yl)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin wird aus N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) und 4-Methyl-benzensulfonsäure-2-(pyrid-2-yl)ethylester (Lones, G., und Stanyer J., J. Chem. Soc. C 1969, 901) analog Beispiel 1 und 2 dargestellt. ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 8,47 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (dt, 1H), 7,35 (d, 1H, 7,23 (dt, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,59 (dt, 2H), 3,07 (t, 1H).

Beispiel 6:
7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, F. 198-201°C, wird aus N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) und 2-Phenyl-ethyliodid analog den in Beispiel 1 und 2 angegebenen Verfahren dargestellt.

Beispiel 7:
7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(3-phenyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin wird aus N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) und 3-Phenyl-propylbromid analog Beispiel 1 und 2 dargestellt. ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 7,89 (s, 1H), 7,1–7,4 (m, 5H), 5,74 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,92 (Quintett, 2H).

Beispiel 8:
7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-phenyl-propyl)-3H-imidazo 4,5-b pyrid-5-ylamin, F 147–152°C, wird aus 7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-phenyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin analog Beispiel 1 und 2 dargestellt.
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) wird mit 3-Brom-2-phenyl-propen (das als Gemisch mit 1-Brom-2-phenyl-propen vorliegt) analog Beispiel 1 und 2 zu N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]-N-(2-phenyl-allyl)carbamidsäureethylester alkyliert. Ein Gemisch von 230 mg N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]-N-(2-phenyl-allyl)carbamidsäureethylester und 59 mg von 5%igem Rhodium auf Aluminiumoxid in 10 ml Methanol wird bei Raumtemperatur 15 h mit 1 at Wasserstoff hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und mit Methanol gewaschen und die Lösungsmittel abgedampft, wobei N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]-N-(2-phenyl-propyl)carbamidsäureethylester als Schaum erhalten wird.
Das Acetonid und der Tetrahydropyranylether werden analog Beispiel 1 hydrolysiert, wobei 7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-phenyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin erhalten wird.

Beispiel 9:
7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-methyl-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin wird aus 7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-N-methyl-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin analog Beispiel 1 und 2 dargestellt. ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 7,99 (s, 1H), 7,1–7,4 (m, 5H), 6,00 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,36 (t, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,6 bis 3,9 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,89 (t, 2H).
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
Zu einer Lösung von 230 mg N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]-N-(2-phenyl-ethyl)carbamidsäureethylester (Zwischenprodukt bei der Reaktionsfolge von Beispiel 6) in 5 ml sauerstofffreiem Ethanol werden 2 ml sauerstofffreies 5 N wäßriges Natriumhydroxid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Argon unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Gemisch mit gesättigtem wäßrigen Ammoniumchlorid neutralisiert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, wobei 7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin als Öl erhalten wird.
Zu einer Lösung von 177 mg 7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl[-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin in 4 ml trockenem Dimethylformamid werden 30 mg Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) zugegeben. Das Gemisch wird einige Minuten gerührt, danach werden 0,060 ml Methyliodid zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h gerührt. Dann wird das Gemisch mit Wasser zersetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel erhält man ein rotes Öl, das durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ether/Hexan 25/75, dann Ether) gereinigt wird, wobei 7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-N-methyl-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin als Schaum erhalten wird.
Eine Lösung von 150 mg 7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-N-methyl-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin in 2,5 ml Methanol und 2,5 ml 1 N HCl wird 2 h bei 55°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und dreimal mit Essigester extrahiert. Der organische Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel eingedampft, wobei ein Öl erhalten wird, das durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethanol/Essigester 2/98, dann Ethanol/Essigester 5/95, dann Ethanol/Essigester 10/90) gereinigt wird und 7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-N-methyl-N-(2-phenyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin als Schaum liefert.

Beispiel 10:
5-(1-Dimethylamino-ethylidenamino)-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4-carbonitril (0,45g) wird zu einer Suspension von 0,125g Natriumhydrid in 10ml Dioxan zugegeben und das Gemisch 1h unter Stickstoff auf 110°C erhitzt. Dann wird das Gemisch auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit Wasser gewaschen, dann mit gesättigter Natriumhydroxidlösung, dann über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei ein festes Produkt erhalten wird. Extraktion der wäßrigen Phase mit Essigester liefert eine zweite Fraktion Material. Die vereinigten Feststoffe werden aus wenig Essigester umkristallisiert und liefert reines 7-Amino-3-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-N,N-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, F. 176–178°C.
Das Zwischenprodukt (450mg) wird in 7ml eines 9:1-Gemisches von Trifluoressigsäure mit Wasser 1h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und das erhaltene Material an Kieselgel durch Chromatographie gereinigt, wobei ein 9:1-Gemisch von Methylenchlorid und mit Ammoniak gesättigtem Methanol als Elutionsmittel verwendet wird und 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N,N-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin erhalten wird. ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 7,97 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,9 (s, 5H + H_2O), 4,85 (t, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,6–3,9 (m, 2H), 3,05 (s, 6H).
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
Zu einer Suspension von 0,56g 5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-imidazol-4-carbonitril (Reese, Sangvi und Kuroda, J.C.S. Perkin Trans. I, 1987, 1530) in 10ml Acetonitril wird 1ml N,N-Dimethyl-acetamiddimethylacetat zugegeben und das Gemisch 17h unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand erneut in Ether-Acetonitril gelöst, die Lösung mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und liefert das kristalline Zwischenprodukt (F. 122–125°C), das aus Essigester umkristallisiert wird und 5-(1-Dimethylamino-ethylidenamino)-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4-carbonitril, F. 127–129°C, liefert. IR (Nujol): 2209, 1609cm^{-1}.

Beispiel 11:
5-(1-Dimethylamino-ethylidenamino)-1-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4-carbonitril wird analog Beispiel 10 mit Natriumhydrid in Dioxan umgesetzt und das Rohprodukt 18h mit methanolischem Ammoniak bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Gemisch wird zur Trockne eingedampft und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N,N-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, die Verbindung von Beispiel 10 erhalten wird.
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
Zu einer Lösung von 0,73g 5-Amino-4-cyan-1-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)imidazol, dargestellt nach Suzuki und Kumashiro, Chem. Abstracts 71, 12561n, 1969, und 0,70g N,N-Dimethyl-acetamid in 5ml Acetonitril werden tropfenweise 0,61g Phosphorylchlorid zugegeben und das Gemisch 20h unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der organische Extrakt wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und liefert 5-(1-Dimethylamino-ethylidenamino)-1-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-imidazol-4-carbonitril als Öl.

Beispiel 12:
Mit einer äquimolaren Menge N-Phenyl-N-benzyl-acetamid anstelle von N,N-Dimethyl-acetamid wird analog Beispiel 11 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-benzyl-N-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin erhalten.
Durch Hydrogenolyse mit 10% Palladium auf Aktivkohle in essigsäurehaltigem Ethanol bei 3at wird 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, F. 192–195°C, erhalten.

Beispiel 13:
Mit einer äquimolaren Menge N-Benzyl-N-(2-cyclohexyl-ethyl)acetamid anstelle von N,N-Dimethyl-acetamid wird analog Beispiel 11 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-N-benzyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin erhalten. Hydrogenolyse wie in Beispiel 12 liefert 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, die Verbindung von Beispiel 1.

Beispiel 14:
Ein Gemisch von 75mg 7-Amino-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, 1ml Hexamethyldisilazan und 20mg Ammoniumsulfat wird unter Rückfluß erhitzt, bis das Reaktionsgemisch homogen ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und zu dem Rückstand 80mg 1-Chlor-1-desoxy-N-ethyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuronamid (R.R. Schmidt, G.R. Losch und P. Fischer, Chem. Ber. 113, 2891, 1980) zugesetzt. Das Gemisch wird 5h auf 120°C erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Methanol/Methylenchlorid 5/95) gereinigt, wobei 1-[7-Amino-5-(2-cyclohexyl-ethylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-3-yl]-1-desoxy-N-ethyl-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuronamid erhalten wird. Zu einer Lösung von 50mg desselben in 1ml Tetrahydrofuran wird 1ml 1N HCl zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Methanol/Methylenchlorid 10/90) gereinigt und liefert 1-[7-Amino-5-(2-cyclohexyl-ethylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-3-yl]-1-desoxy-N-ethyl-β-D-ribofuronamid, Formel III mit R^1 = 2-Cyclohexyl-ethyl, R^4 = Ethyl und R^2 = H.
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
Zu einer Lösung von 124mg N-(7-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) in 2ml trockenem Dimethylformamid werden 50mg Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) zugegeben. Nach 10min Rühren werden 0,11ml Benzyl-chlormethylether zugegeben und das Reaktionsgemisch 3h gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser zersetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen der Lösungsmittel im Vakuum liefert einen Rückstand, der durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ether) gereinigt wird und ein Gemisch von N-(7-Chlor-3-benzyloxymethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)carbamidsäureethylester und N-(7-Chlor-1-benzyloxymethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)carbamidsäureethylester liefert. Zu einer Lösung von 100mg dieses Gemisches in 2ml trockenem Dimethylformamid werden 17mg Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) und 210mg 2-Cyclohexyl-ethylbromid zugegeben. Das Gemisch wird 5h auf 70°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit

Wasser zersetzt. Das Gemisch wird dreimal mit Essigester extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum abgedampft und der Rückstand in 2 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 0,1 ml konzentrierte HCl zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird 5 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Gemisch mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, wobei ein Rückstand erhalten wird, der durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Methanol/Methylenchlorid 5/95) gereinigt wird, wobei N-(7-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)-N-(2-cyclohexyl-ethyl)carbamidsäureethylester erhalten wird.
Eine Lösung von 100 mg N-(7-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)-N-(2-cyclohexyl-ethyl)carbamidsäureethylester in 1 ml Hydrazinhydrat wird im geschlossenen Rohr 24 h auf 120 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und 5 ml ammoniakgesättigtes Methanol dem Rückstand zugesetzt. Danach werden 0,1 ml einer Suspension von Raney-Nickel in ammoniakgesättigtem Methanol zugesetzt. Das Gemisch wird im geschlossenen Rohr 24 h auf 130 °C erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen, und die Lösungsmittel werden im Vakuum abgedampft, wobei ein Rückstand erhalten wird, der durch Flash-Chromatographie (ammoniakgesättigtes Methanol/Methylenchlorid 10/90) gereinigt wird, wobei 7-Amino-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin erhalten wird.

Beispiel 15:
Analog Beispiel 14 wird aus 7-Amino-N-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin 1-(7-Amino-5-anilino-3H-imidazo-[4,5-b]pyrid-3-yl)-1-desoxy-N-ethyl-β-D-ribofuronamid erhalten. Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:
5-Amino-Imidazol-4-carbonitril wird mit N-Benzyl-N-phenyl-acetamid in Gegenwart von Phosphorylchlorid in Acetonitril bei Raumtemperatur kondensiert, wobei 5-[1-(N-Phenyl-benzylamino)ethylidenamino]imidazol-4-carbonitril erhalten wird. Dieses wird mit Natriumhydrid in Dioxan zu 7-Amino-N-phenyl-N-benzyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin cyclisiert. Hydrogenolyse in Ethanol mit Palladium auf Aktivkohle liefert 7-Amino-N-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin.

Beispiel 16:
Analog den vorhergehenden Beispielen werden die folgenden Verbindungen der Formel II dargestellt, worin R^2 Wasserstoff ist und R^1 ist:

a) Wasserstoff (z. B. durch Hydrogenolyse einer Verbindung der Formel II, worin R^1 und R^2 Benzyl sind); Dihydrochlorid, F. 105 °C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -67°$ (c = 1, H_2O);
b) 2-(4-Chlor-phenyl)ethyl;
c) 2-Cyclopentyl-ethyl;
d) 2-(4-Ethoxycarbonyl-phenyl)ethyl;
e) 2-(Tetrahydropyran-4-yl)ethyl;
f) 2-(Adamant-1-yl)ethyl;
g) 2-(Norborn-2-yl)ethyl;
h) 2-(Naphth-2-yl)ethyl;
i) 2-(pyrid-3-yl)ethyl;
j) 2-(Thien-2-yl)ethyl;
k) 2-[4-(2-Carboxy-ethyl)phenyl]ethyl; Dihydrochlorid-dihydrat, F. 111 °C (Zers.);
l) 2-(4-Methoxy-phenyl)ethyl, F. 191–193 °C;
m) 2-(4-Trifluormethyl-phenyl)ethyl, F. 181–184 °C
n) 3-Phenyl-propyl;
o) 2,2-Diphenyl-ethyl;
p) 2-(4-Carboxymethoxy-phenyl)ethyl;
q) 2-(4-Fluor-phenyl)ethyl, F. 194–195 °C (Zers.);
r) 2-(2-Methoxy-phenyl)ethyl, F. 163–167 °C;
s) 2-(p-Tolyl)ethyl, F. 187–189 °C;
t) 2-(3-Methoxy-phenyl)ethyl, F. 162–167 °C
u) 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)ethyl, F. 188–191 °C.

Das Ausgangsamin für Verbindung e), 2-(Tetrahydropyran-4-yl)=ethylamin, kann aus Tetrahydropyran-4-on z. B. durch Wittig-Kondensation mit Cyanmethylphosphonsäurediethylester und anschließende Hydrogenierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt werden. Das Amin kann in ein Ausgangsmaterial der Formel XI mit $R^{1'}$ = 2-(Tetrahydropyran-4-yl)ethyl und $R^{2'}$ = Benzyl umgewandelt werden.
Der entsprechende Ausgangsalkohol für Verbindung e) zur Umwandlung in ein reaktives Halogenid oder einen Sulfonatester der Formel IX kann seinerseits dargestellt werden durch Kondensation von Tetrahydropyran-4-on mit Diethoxyphosphorylessigsäureethylester mit anschließender Hydrierung der Doppelbindung und nachfolgender Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumchlorid.
Das Ausgangsamin für Verbindung k) wird folgendermaßen dargestellt:
p-Brom-phenylacetonitril wird zuerst mit Acrylsäure-tert-butylester unter Bedingungen der palladiumacetatkatalysierten Heck-Reaktion kondensiert. Das entstehende Acrylat wird mit Palladium auf Aktivkohle hydriert. Anschließend wird die Cyangruppe mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Cobalt(II)-chlorid reduziert, wobei 3-[4-(2-Amino-ethyl)phenyl]propionsäure-tert-butylester erhalten wird.
Das entsprechende Ausgangsmaterial der Formel IX wird folgendermaßen erhalten:
2-(4-Brom-phenyl)ethanol wird zuerst mit Acrylsäure-tert-butylester unter Bedingungen der palladiumacetatkatalysierten Heck-Reaktion kondensiert. Das entstehende Acrylat wird mit Palladium auf Aktivkohle hydriert, wobei 3-[4-(2-Hydroxy-ethyl)phenyl]propionsäure-tert-butylester erhalten wird, der durch Behandlung mit Tosylchlorid in Pyridin in das entsprechende Tosylat umgewandelt wird.
Das Ausgangsamin für Verbindung p) wird durch Kondensation von 4-Hydroxy-phenylacetonitril mit Bromessigsäure-tert-butylester und anschließende Reduktion des Nitrils dargestellt.
Das Ausgangsmaterial zur Darstellung der Verbindung u) gemäß Beispiel 1 wird folgendermaßen dargestellt:

Zu einer Lösung von 0,17 g N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl]carbamidsäureethylester (siehe Beispiel 1) in 2 ml Tetrahydrofuran werden 0,55 ml einer 1,96 M Lösung von Kaliumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Gemisch wird 30 min bei 75°C gerührt. Zu diesem Gemisch werden 0,4 ml Dimethylformamid und anschließend 0,29 g 4-Methyl-benzensulfonsäure-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 45 min erhitzt. Das Gemisch wird mit Wasser zersetzt, mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung verdünnt und dreimal mit Essigester extrahiert. Der organische Extrakt wird mit verdünnter wäßriger Ammoniumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum liefert ein Öl, das durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid, dann Ether, dann Methanol/Methylenchlorid 2/98) gereinigt wird, wobei N-[7-Chlor-3-[2,3-O-isopropyliden-5-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethyl]carbamidsäureethylester erhalten wird.
Behandlung mit 1 N Salzsäure liefert N-(7-Chlor-3-β-D-ribofuranosyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-yl)-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethyl]carbamidsäureethylester.

Beispiel 17:
Analog den vorhergehenden Beispielen werden Verbindungen der Formel III dargestellt, worin R^2 Wasserstoff ist, R^4 Ethyl ist und R^1 ist:
a) 2-(4-Chlor-phenyl)ethyl;
b) 2-Phenyl-ethyl;
c) 2-(Adamant-1-yl)ethyl;
d) 2-(Norbornan-2-yl)ethyl;
e) 2-(Pyrid-2-yl)ethyl;
f) 2-(Thien-2-yl)ethyl;
g) 3-Phenyl-propyl;
h) 2-Cyclopentyl-ethyl;
i) 3-Cyclohexyl-propyl;
j) 4-Cyclohexyl-butyl;
k) 2-(4-Trifluormethyl-phenyl)ethyl;
l) 2-(4-Methoxy-phenyl)ethyl;
m) 2-[4-(2-Carboxy-ethyl)phenyl]ethyl;
n) Wasserstoff;
o) 2,2-Diphenyl-ethyl;
p) 2-(4-Carboxymethoxy-phenyl)ethyl.

Beispiel 18:
a) Herstellung von 10000 Tabletten mit je 20 mg Wirkstoff:

Zusammensetzung:

7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-ylamin	200,00 g
Lactose	2400,00 g
Maisstärke	125,00 g
Polyethylenglycol 6000	150,00 g
Magnesiumstearat	40,00 g
reines Wasser	nach Bedarf

Verfahren:
Alle Pulver werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm gegeben. Dann werden der Wirkstoff, Lactose, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke in einem geeigneten Mixer gemischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 75 ml Wasser suspendiert und die Suspension zu der siedenden Lösung des Polyethylenglycols in 260 ml Wasser zugegeben. Die gebildete Paste wird zu den Pulvern zugegeben, die, wenn nötig, mit einer zusätzlichen Wassermenge, granuliert werden. Das Granulat wird über Nacht bei 35°C getrocknet, in einem Sieb mit 1,2 mm Maschenweite zerkleinert und zu Tabletten verpreßt, wobei konkave Preßstempel mit zweigeteilter Oberfläche verwendet werden.
b) Herstellung von 1000 Kapseln mit je 20 mg Wirkstoff:

Zusammensetzung:

7-Amino-3-β-ribofuranosyl-N-(2-cyclohexyl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin	20,0 g
Lactose	197,0 g
Modifizierte Stärke	80,0 g
Magnesiumstearat	3,0 g

Verfahren:
Alle Pulver werden durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite gegeben. Dann wird der Wirkstoff in einen geeigneten Mixer gegeben und zuerst mit dem Magnesiumstearat, dann mit der Lactose und der Stärke bis zur Homogenität gemischt. Hartgelatinekapseln Nr. 2 werden mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine mit je 300 mg das genannten Gemisches gefüllt.

Beispiel 19:
Eine Lösung von 1,8g 5-[1-(N-Benzyl-phenylamino)ethylidenamino]-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4-carbonitril in 15ml trockenem Dioxan wird zu einer Suspension von 0,6g Natriumhydrid (60% in Öl, gewaschen mit Hexan) in 15ml Dioxan zugegeben und unter Stickstoff 1,5h unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird in Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wird mit Wasser, dann mit Salzwasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei ein Schaum entsteht. Dieser wird durch Chromatographie an Kieselgel weiter gereinigt, wobei mit Methylenchlorid/Essigester, zuerst im Verhältnis 3/1, dann 1/1 zur Entfernung von Verunreinigungen eluiert wird, dann wird das Produkt durch Elution mit Essigester und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels isoliert. Das Produkt (F. 93–99°C) wird in 150ml 95%igem Ethanol aufgenommen und 12h bei 3 Atm Druck in Gegenwart von 1,5g Palladiumhydroxid hydriert. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei ein Rohprodukt erhalten wird. Umkristallisation aus Essigester liefert das debenzylierte Acetonid, 7-Amino-3-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-N-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, F. 225–228°C.
Dieses Acetonid (0,6g) wird zu 4ml eisgekühlter 90%iger Trifluoressigsäure zugegeben. Nach 1h wird die Lösung mit trockenem Ether verdünnt und das Salz als Feststoff gewonnen. Es wird in Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wird mit Wasser, dann mit Salzwasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert und liefert 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-phenyl-3H-imidazo-[4,5-b]pyrid-5-ylamin, die Verbindung von Beispiel 12, F. 192 bis 195°C, $[\alpha]_D^{25} = -19,3°$ (c = 1,29, DMSO).
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen dargestellt:
Zu einem eisgekühlten Gemisch von 5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-imidazol-4-carbonitril (40,2g) in 145ml Pyridin werden 29ml Acetanhydrid unter Rühren und unter Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise zugegeben und das Gemisch 16h bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird es erneut im Eisbad gekühlt und tropfenweise mit 60ml Methanol versetzt. Nach 1h Rühren wird das Gemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert. Dieses wird mit Ether verrieben und gerührt und liefert das 5-O-Acetyl-β-D-ribofuranosylderivat als Feststoff (F. 135–137°C).
Eine Lösung von 2,3g dieses 5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden)-5-O-Acetyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-imidazol-4-carbonitrils in einem Gemisch von 25ml Acetonitril und 6,4g N-Benzyl-acetanilid wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur tropfenweise mit 2,2g Phosphorylchlorid behandelt und über Nacht gerührt. Das Gemisch wird in eisgekühlte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser und dann mit Salzwasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der konzentrierte Extrakt wird durch Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester, zuerst im Verhältnis 5/1, dann 1/1, gereinigt. Das Produkt wird über Nacht in 100ml ammoniakgesättigtem Methanol gerührt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen; die Lösung wird mit Wasser, dann mit Salzwasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Material wird weiter durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei zuerst mit Methylenchlorid/Essigester 1/1, dann mit reinem Essigester eluiert wird und 5-[1-(N-Benzyl-phenylamino)ethylidenamino]-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-imidazol-4-carbonitril als Schaum, F. 68–70°C, liefert.

Beispiel 20:
Ein Gemisch von 1,78g 7-Amino-3-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-N-benzyl-N-(4-brom-phenethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, 0,64g Actrylsäurebenzylester, 7mg Palladiumacetat, 36mg Tri-o-tolyl-phosphin und 1,97g Triethylamin wird 18h bei 140°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 20/1 als Elutionsmittel gereinigt. Die Fraktionen, die den gewünschten Benzylester enthalten, werden vereinigt und zur Trockne eingedampft, wobei ein Schaum erhalten wird, der bei Behandlung mit Methanol kristallisiert. Er wird in 100ml Ethanol gelöst, mit 1g Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt und bei 45psi (≙ 3,10 bar) und 60°C 8h hydriert. Das Gemisch wird warm filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit einer minimalen Menge Methanol verrieben und liefert 7-Amino-3-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-N-[2-[4-(2-carboxy-ethyl)phenyl]ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin, F. 215–217°C. Der Feststoff wird in 2ml 9:1 Trifluoressigsäure-Wasser gerührt. Nach 1h wird die Lösung mit Ether versetzt und das Trifluoracetat von 7-Amino-3-β-D-ribofuranosyl-N-[2-[4-(2-carboxy-ethyl)phenyl]ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyrid-5-ylamin erhalten. Nach Behandlung mit gasförmigem HCl fällt ein Salz aus. Das Salz wird mit Ether verrieben und ist das Dihydrochlorid-dihydrat, F. 111°C (Zers.).
Das Ausgangsmaterial wird folgendermaßen erhalten:
N-(4-Brom-phenethyl)-N-benzyl-acetamid wird durch Umsetzung eines Gemisches von p-Brom-phenethylamin und Benzaldehyd in Petrolether/Essigsäure 7/2 mit Boran/Pyridin-Komplex und Acetylierung des nach Aufarbeitung erhaltenen N-Benzyl-4-brom-phenethylamins mit Acetylchlorid in Methylenchlorid in Gegenwart von Triethylamin über Nacht bei Raumtemperatur erhalten. Nach Destillation wird reines N-(4-Brom-phenethyl)-N-benzyl-acetamid erhalten, Kp. 216–218°C bei 0,5mm Hg (≙ 0,67 mbar).
N-(4-Brom-phenethyl)-N-benzyl-acetamid wird mit 5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-imidazol-4-carbonitril, wie in Beispiel 19 beschrieben, kondensiert, wobei 5-[1-(N-Benzyl-4-brom-phenethylamino)ethylidenamino]-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)imidazol-4-carbonitril erhalten wird, das dann zu 7-Amino-3-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-N-benzyl-N-(4-brom-phenethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-5-ylamin cyclisiert wird.