



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 12 694 T2 2007.06.28

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 450 797 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 12 694.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/13046

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 790 418.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/045386

(86) PCT-Anmeldetag: 21.11.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 05.06.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 01.09.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 21.06.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.06.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/428 (2006.01)  
C07D 277/82 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

01128338 29.11.2001 EP

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

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

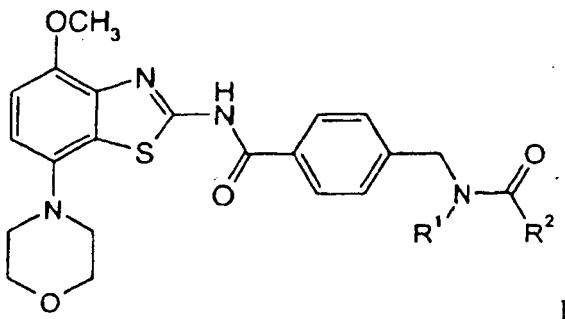
(54) Bezeichnung: BENZOTHIAZOLDERIVATEN

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR'<sub>2</sub> ist;

R' Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl unabhängig voneinander in bezug auf R'<sub>2</sub> ist, oder R'<sub>2</sub> zusammen mit dem N-Atom einen Pyrrolidinring bilden kann;

n 1, 2 oder 3 ist;

und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon.

**[0002]** Es ist überraschenderweise herausgefunden worden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I Adenosinrezeptorliganden sind. Speziell weisen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine gute Affinität für den A<sub>2A</sub>-Rezeptor und hohe Selektivität für die A<sub>1</sub>- und A<sub>3</sub>-Rezeptoren auf.

**[0003]** Adenosin moduliert einen breiten Bereich an physiologischen Funktionen durch Wechselwirkung mit spezifischen Zelloberflächenrezeptoren. Das Potential von Adenosinrezeptoren als Arzneimitteltargets wurde zunächst 1982 untersucht. Adenosin ist sowohl strukturell als auch metabolisch mit den bioaktiven Nukleotiden Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP) und cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP); mit dem biochemischen Methylierungsmittel S-Adenosyl-L-methion (SAM); und strukturell mit den Coenzymen NAD, FAD und Coenzym A; und mit RNA verwandt. Zusammen sind Adenosin und diese verwandten Verbindungen bei der Regulierung von vielen Aspekten des Zellstoffwechsels und bei der Modulierung verschiedener Aktivitäten des zentralen Nervensystems wichtig.

**[0004]** Die Rezeptoren für Adenosin sind als A<sub>1</sub>-, A<sub>2A</sub>-, A<sub>2B</sub>- und A<sub>3</sub>-Rezeptoren klassifiziert worden, die zu der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Die Aktivierung von Adenosinrezeptoren durch Adenosin initiiert den Signaltransduktionsmechanismus. Diese Mechanismen hängen von dem Rezeptor-assoziierten G-Protein ab. Jeder der Adenosinrezeptorsubtypen ist klassisch durch das Adenylatcyclaseeffektorsystem charakterisiert worden, welches cAMP als zweiten Messenger nutzt. Die A<sub>1</sub>- und A<sub>3</sub>-Rezeptoren, die mit G<sub>i</sub>-Proteinen gekoppelt sind, inhibieren die Adenylatcyclase, was zur Verringerung der zellulären cAMP-Niveaus führt, während die A<sub>2A</sub>- und A<sub>2B</sub>-Rezeptoren an die G<sub>s</sub>-Proteine koppeln und die Adenylatcyclase aktivieren, was zur Erhöhung der zellulären cAMP-Niveaus führt. Es ist bekannt, daß das A<sub>1</sub>-Rezeptorsystem die Aktivierung von Phospholipase C und die Modulierung von sowohl Kalium- als auch Calciumionenkanälen umfaßt. Der A<sub>3</sub>-Subtyp stimuliert ebenso zusätzlich zu seiner Assoziation mit Adenylatcyclase die Phospholipase C und aktiviert so die Calciumionenkanäle.

**[0005]** Der A<sub>1</sub>-Rezeptor (326 bis 328 Aminosäuren) wurde aus verschiedenen Spezies (hundartige Raubtiere, Mensch, Ratte, Hund, Huhn, Rind, Meerschweinchen) mit 90- bis 95%iger Sequenzidentität unter den Säugetierspezies geklont. Der A<sub>2A</sub>-Rezeptor (409 bis 412 Aminosäuren) wurde aus hundeartigem Raubtier, Ratte, Mensch, Meerschweinchen und Maus geklont. Der A<sub>2B</sub>-Rezeptor (332 Aminosäuren) wurde aus Mensch und Maus mit 45%iger Homologie von menschlichen A<sub>2B</sub>- mit menschlichen A<sub>1</sub>- und A<sub>2A</sub>-Rezeptoren geklont. Der A<sub>3</sub>-Rezeptor (317 bis 320 Aminosäuren) wurde aus Mensch, Ratte, Hund, Kaninchen und Schaf geklont.

**[0006]** Die A<sub>1</sub>- und A<sub>2A</sub>-Rezeptorsubtypen sollen komplementäre Rollen bei der Adenosinregulierung der Energiezufuhr spielen. Adenosin, das ein Stoffwechselprodukt von ATP ist, diffundiert aus der Zelle und agiert lokal unter Aktivierung der Adenosinrezeptoren, wodurch der Sauerstoffbedarf (A<sub>1</sub>) verringert oder die Sauerstoffzufuhr (A<sub>2A</sub>) erhöht wird, und so das Gleichgewicht von Energiezufuhr: Bedarf innerhalb des Gewebes wiederhergestellt wird. Die Wirkungen der beiden Subtypen sind, die Menge an verfügbarem Sauerstoff für das Gewebe zu erhöhen, und die Zellen gegen Schäden zu schützen, die durch ein kurzzeitiges Sauerstoffun-

gleichgewicht verursacht werden. Eine der wichtigen Funktionen von endogenem Adenosin ist die Verhinderung von Schäden während Traumata, wie Hypoxie, Ischämie, Hypertension und Krampfaktivität.

**[0007]** Außerdem ist bekannt, daß das Binden des Adenosinrezeptoragonisten an Mastzellen, die den Ratte-A<sub>3</sub>-Rezeptor exprimieren, zu erhöhten Inositoltriphosphat- und intrazellulären Calciumkonzentrationen führt, welche die Antigen-induzierte Sekretion von Entzündungsmediatoren verstärkten. Deshalb spielt der A<sub>3</sub>-Rezeptor eine Rolle bei der Vermittlung von Asthmaanfällen und anderen allergischen Reaktionen.

**[0008]** Adenosin ist ein Neuromodulator, der viele Aspekte der physiologischen Gehirnfunktion modulieren kann. Endogenes Adenosin, eine zentrale Verbindung zwischen Energiestoffwechsel und neuronaler Aktivität, variiert in Abhängigkeit des Verhaltenszustandes und der (patho)physiologischen Zustände. Unter den Bedingungen des erhöhten Bedarfs und der verringerten Verfügbarkeit von Energie (wie Hypoxie, Hyperglykämie und/oder übermäßiger neuronaler Aktivität) stellt Adenosin einen starken Schutz-Feedback-Mechanismus dar. Das Interagieren mit Adenosinrezeptoren stellt ein vielversprechendes Ziel für einen therapeutischen Eingriff in eine Vielzahl von neurologischen und psychiatrischen Krankheiten dar, wie Epilepsie, Schlaf, Bewegungs-erkrankungen (Parkinson- oder Huntington-Krankheit), Alzheimer-Krankheit, Depression, Schizophrenie oder Sucht. Einer Erhöhung der Neurotransmitterfreisetzung folgen Traumata, wie Hypoxie, Ischämie und Anfällen. Diese Neurotransmitter sind schließlich für die Nervendegeneration und den Nerventod verantwortlich, was Hirnschädigung oder Tod des Individuums verursacht. Die Adenosin-A<sub>1</sub>-Agonisten, die die zentralen Inhibitor-wirkungen von Adenosin imitieren, können deshalb als Neuroprotektiva nützlich sein. Adenosin ist als ein endogenes Antikampfmittel vorgeschlagen worden, welches die Glutamatfreisetzung aus Exzitorneuronen inhibiert und Neuronenentzündung inhibiert. Adenosinagonisten können deshalb als Antiepileptika verwendet werden. Adenosinantagonisten stimulieren die Aktivität des ZNS und sind nachweislich als Wahrnehmungsverstärker wirksam. Selektive A<sub>2a</sub> Antagonisten weisen therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von ver-schiedenen Formen von Demenz, beispielsweise Alzheimer-Krankheit, und von neurodegenerativen Erkran-kungen, beispielsweise Schlaganfall, auf. Adenosin-A<sub>2a</sub>-Rezeptorantagonisten modulieren die Aktivität der St-riatum-GABA-ergischen Neuronen und regulieren glatte und gut-koordinierte Bewegungen, was eine wirksame Therapie der Parkinson-Symptome bietet. Adenosin ist ebenso in eine Vielzahl von physiologischen Verfahren verwickelt, die in Sedierung, Hypnose, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atmung, Depression und Drogenab-hängigkeit (Amphetamin, Kokain, Opioide, Ethanol, Nikotin, Cannabinoide) involviert sind. Arzneimittel, die als Adenosinrezeptoren agieren, weisen deshalb therapeutische Wirkung als Sedativa, muskelterschlaffende Mittel, Antipsychotika, Anxiolytika, Analgetika, Atmungsanregungsmittel, Antidepressiva und zur Behandlung von Drogenmißbrauch auf. Sie können ebenso bei der Behandlung von ADHD (Aufmerksamkeits- und Hyperakti-tätsstörung) verwendet werden.

**[0009]** Eine wichtige Rolle für Adenosin in dem Herz-Kreislauf-System ist ein Kardioprotektivum. Die Niveaus an endogenem Adenosin erhöhen sich als Antwort auf die Ischämie und Hypoxie, und schützen Herzgewebe während und nach dem Trauma (Präkonditionierung). Durch die Wirkung auf den A<sub>1</sub>-Rezeptor können die Adenosin-A<sub>1</sub>-Agonisten gegen die Verletzung schützen, die durch Myokardischämie und Reperfusion verursacht wird. Der Modulationseinfluß von A<sub>2a</sub>-Rezeptoren auf die adrenerge Funktion kann Auswirkungen auf eine Viel-zahl von Krankheiten, wie Koronaerkrankung und Herzversagen, haben. A<sub>2a</sub>-Antagonisten können in Situations-en, bei denen eine verbesserte antiadrenerge Antwort wünschenswert ist, wie während akuter Myokardischä-mie, von therapeutischem Nutzen sein. Selektive Antagonisten auf A<sub>2a</sub>-Rezeptoren können ebenso die Wirk-samkeit von Adenosin beim Beenden der supraventrikulären Arrhythmie verstärken.

**[0010]** Adenosin moduliert viele Aspekte der Nierenfunktion, einschließlich Reninfreisetzung, glomeruläre Fil-trationsrate und Nierendurchblutung. Die Verbindungen, die die Nierenwirkungen von Adenosin antagonisie-ren, weisen Wirkungen als Nierenschutzmittel auf. Außerdem können Adenosin-A<sub>3</sub>- und/oder -A<sub>2B</sub>-Antagonisten bei der Behandlung von Asthma und anderen allergischen Reaktionen und/oder bei der Behandlung von Diabetes mellitus und Fettleibigkeit nützlich sein.

**[0011]** Zahlreiche Dokumente beschreiben das derzeitige Wissen über Adenosinrezeptoren, beispielsweise die folgenden Veröffentlichungen:

- Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619–641,
- Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707–719,
- J. Med. Chem., (1998), 41, 2835–2845,
- J. Med. Chem., (1998), 41, 3186–3201,
- J. Med. Chem., (1998), 41, 2126–2133,
- J. Med. Chem., (1999), 42, 706–721,
- J. Med. Chem., (1996), 39, 1164–1171,

Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39–41, (1999),  
 Am. J. Physiol., 276, H1113–1116, (1999) oder  
 Naunyn Schmied, Arch. Pharmacol. 362, 375–381, (2000).

**[0012]** Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I an sich, die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosin-A<sub>2</sub>-Rezeptor verwandt sind, ihre Herstellung, Medikamente, basierend auf einer Verbindung gemäß der Erfindung und ihre Herstellung sowie Verwendung von Verbindungen der Formel I bei der Bekämpfung oder Vorbeugung von Krankheiten, die auf der Modulation des Adenosinsystems basieren, wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Abhängigkeit von Drogen, wie Amphetamin, Kokain, Opioide, Ethanol, Nikotin, Cannabinoide, oder gegen Asthma, allergische Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Anfälle und Drogenmißbrauch. Außerdem können die erfindungsgemäßigen Verbindungen als Sedativa, musklerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikrampfmittel und Kardioprotektiva für Krankheiten wie Koronaerkrankung und Herzversagen nützlich sein. Die am stärksten bevorzugten Indikationen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die, die auf der A<sub>2A</sub>-Rezeptor-Antagonistenaktivität basieren, und die Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassen, beispielsweise die Behandlung oder Vorbeugung von Alzheimer-Krankheit, bestimmten depressiven Störungen, Drogenabhängigkeit, Neuroprotektion und Parkinson-Krankheit sowie ADHD.

**[0013]** Wie hierin verwendet, gibt der Ausdruck „Alkyl“ eine gesättigte gerade- oder verzweigtkettige Alkylgruppe an, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, 2-Butyl, t-Butyl und dergleichen. Bevorzugte Alkylgruppen sind Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

**[0014]** Der Ausdruck „Halogen“ gibt Chlor, Iod, Fluor und Brom an.

**[0015]** Der Ausdruck „Alkoxy“ gibt eine Gruppe an, wobei die Alkylreste wie oben definiert sind und über ein Sauerstoffatom angelagert sind.

**[0016]** Der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze“ umfaßt Salze mit anorganischen und organischen Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen.

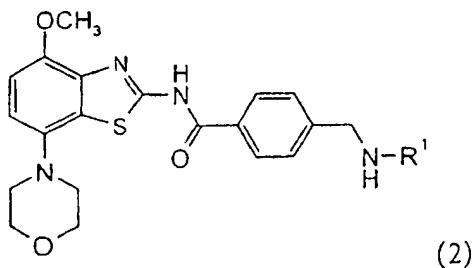
**[0017]** Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Anmeldung sind die Verbindungen der Formel I, worin R<sup>2</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und R<sup>1</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist, beispielsweise die folgenden Verbindungen:  
 4-[(2-Methoxy-acetylamino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid oder  
 4-[(Methoxyacetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid.

**[0018]** Außerdem bevorzugt sind Verbindungen, worin R<sup>2</sup> C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl ist und R<sup>1</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist, beispielsweise die folgenden Verbindungen:  
 4-[(Cyclopropancarbonyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid,  
 4-[(Cyclobutancarbonyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid,  
 4-[(Cyclopropancarbonyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid oder  
 4-[(Cyclobutancarbonyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid.

**[0019]** Eine weitere bevorzugte Gruppe an Verbindungen sind die, worin R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und R<sup>1</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist, beispielsweise die folgenden Verbindungen:  
 N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-[(methyl-propionyl-amino)-methyl]-benzamid,  
 N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-(propionylamino-methyl)-benzamid,  
 4-[(Acetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid,  
 4-(Acetylamino-methyl)-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid oder  
 4-[(Ethyl-propionyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid.

**[0020]** Weitere bevorzugte Verbindungen sind die, worin R<sup>2</sup> die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'<sub>2</sub> ist und R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist:  
 4-[(Dimethylaminoacetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid,  
 N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-{{[methyl-(pyrrolidin-1-yl-acetyl)-amino]-methyl}-benzamid.

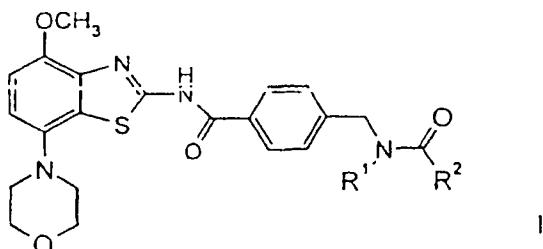
**[0021]** Die vorliegenden Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutische akzeptablen Salze können durch Verfahren hergestellt werden, die in der Technik bekannt sind, beispielsweise durch die nachstehend beschriebenen Verfahren, wobei das Verfahren  
a) das Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



zu einer Verbindung der Formel



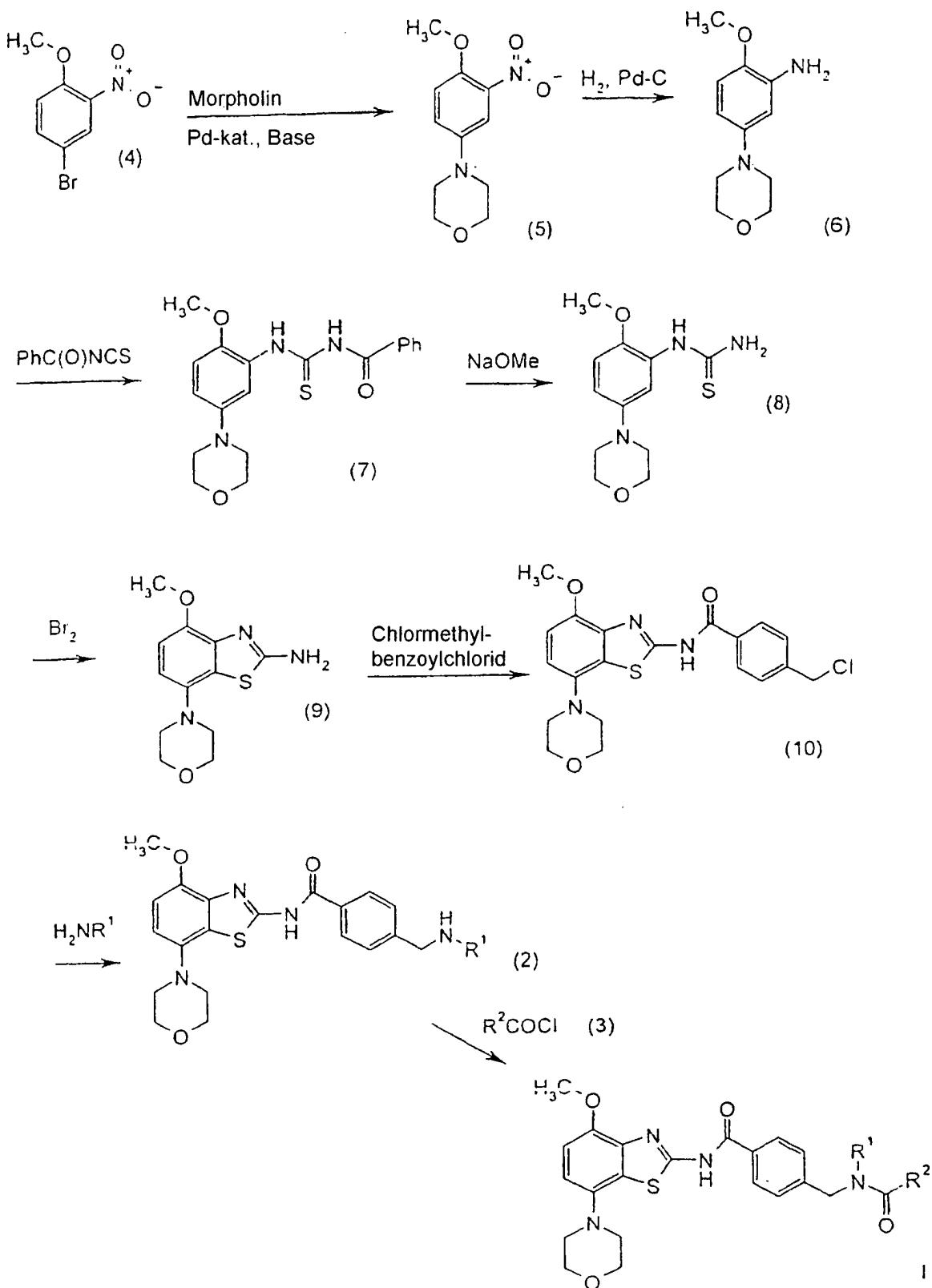
worin  $R^1$  und  $R^2$  wie oben definiert sind, und

wenn gewünscht, das Umwandeln der erhaltenen Verbindungen zu pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionsalzen umfaßt.

**[0022]** Die Verbindungen der Formel I können gemäß der Verfahrensvariante a) und mit dem folgenden Schema 1 hergestellt werden:

In Schema 1 ist die Herstellung des Ausgangsmaterials (4) und der Zwischenprodukte (5), (6), (7), (8) und (9) ausführlich in EP 00113219.0 beschrieben worden.

Schema 1



worin  $R^1$  und  $R^2$  wie oben definiert sind.

**[0023]** Die Verbindungen der Formel I werden folgendermaßen hergestellt:

Eine Verbindung der Formel (2), beispielsweise N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-aminomethyl-benzamid, gelöst in Dichlormethan, wird mit Pyridin und mit einer Verbindung der Formel (3), beispielsweise Methoxy-acetylchlorid oder Cyclopropancarbonylchlorid, behandelt und bei Umgebungstemperatur für etwa 15 h gerührt. Gesättigtes wässriges Natriumcarbonat wird zugegeben, die Phasen werden abgetrennt

und die wässrige Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft, und die entsprechende Verbindung der Formel I wird erhalten.

#### Isolierung und Reinigung der Verbindungen

**[0024]** Die Isolierung und Reinigung der Verbindungen und Zwischenprodukte, die hierin beschrieben sind, können, wenn gewünscht, durch irgendein geeignetes Trennungs- oder Reinigungsverfahren, wie beispielsweise Filtration, Extraktion, Kristallisierung, Säulenchromatographie, Dünnschichtchromatographie, Dickenschichtchromatographie, präparative Nieder- oder Hochdruckflüssigchromatographie oder eine Kombination aus diesen Verfahrensweisen, durchgeführt werden. Spezielle Illustrationen von geeigneten Trennungs- und Isolierungsverfahren können in bezug auf die hierin nachstehenden Herstellungen und Beispiele erhalten werden. Jedoch können natürlich ebenso andere äquivalente Trennungs- oder Isolierungsverfahren verwendet werden.

#### Salze von Verbindungen der Formel I

**[0025]** Die Verbindungen der Formel I können basisch sein, beispielsweise in Fällen, wo der Rest R<sup>2</sup> eine basische Gruppe, wie eine aliphatische oder aromatische Amineinheit, enthält. In solchen Fällen können die Verbindungen der Formel I zu einem entsprechenden Säureadditionssalz umgewandelt werden.

**[0026]** Die Umwandlung wird durch die Behandlung mit mindestens einer stöchiometrischen Menge einer geeigneten Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen, und organischen Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Pyruvinsäure, Oxalsäure, Äpfelsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoësäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salicylsäure und dergleichen, erreicht. Typischerweise wird die freie Base in einem inertem organischen Lösungsmittel, wie Diethylether, Ethylacetat, Chloroform, Ethanol oder Methanol und dergleichen, gelöst und die Säure in einem ähnlichen Lösungsmittel zugegeben. Die Temperatur wird zwischen 0°C und 50°C gehalten. Das resultierende Salz fällt spontan aus oder kann aus der Lösung mit einem weniger polaren Lösungsmittel hervorgebracht werden.

**[0027]** Die Säureadditionssalze der basischen Verbindungen der Formel I können zu den entsprechenden freien Basen durch Behandlung mit mindestens einem stöchiometrischen Äquivalent einer geeigneten Base, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat, Ammoniak und dergleichen, umgewandelt werden.

**[0028]** Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Additionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Es ist speziell herausgefunden worden, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Adenosinrezeptorliganden sind und eine hohe Affinität für den Adenosin-A<sub>2A</sub>-Rezeptor besitzen.

**[0029]** Die Verbindungen wurden gemäß dem hierin nachstehend angegebenen Test untersucht.

#### Menschlicher Adenosin-A<sub>2A</sub>-Rezeptor

**[0030]** Der menschliche Adenosin-A<sub>2A</sub>-Rezeptor wurde rekombinant in Ovarialzellen des chinesischen Hams ters (CHO-Zellen) unter Verwendung des Semliki-Forest-Virus-Expressionssystems exprimiert. Die Zellen wurden geerntet, zweimal durch Zentrifugation gewaschen, homogenisiert und erneut durch Zentrifugation gewaschen. Das fertig gewaschene Membranpellet wurde in einem Tris-Puffer (50 mM), enthaltend 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub> und 10 mM MgCl<sub>2</sub> (pH 7,4) (Puffer A), suspendiert. Der [<sup>3</sup>H]-SCH-58261-Bindungssay (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1 nM) wurde in 96-Lochplatten in Gegenwart von 2,5 µg Membranprotein, 0,5 mg Ysi-poly-1-lysin-SPA-Kugeln und 0,1 U Adenosindeaminase in einem Endvolumen von 200 µl Puffer A durchgeführt. Die nicht-spezifische Bindung wurde unter Verwendung von Xanthinamin-kongener (XAC; 2 µM) definiert. Die Verbindungen wurden bei 10 Konzentrationen von 10 µM bis 0,3 nM getestet. Alle Assays wurden in zweifacher Ausfertigung durchgeführt und mindestens zweimal wiederholt. Die Assayplatten wurden für 1 Stunde bei Raumtemperatur vor der Zentrifugation inkubiert und dann wurde der gebundene Ligand unter Verwendung eines Packard-Topcount-Szintillationszählers bestimmt. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden unter Verwendung eines nicht-linearen Kurvenanpassungsprogramms berechnet und die Ki-Werte unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet.

**[0031]** Die bevorzugten Verbindungen zeigen einen pKi > 8,8.

Beispiel Nr.	$hA_2$ (pKi)
1	9,1
2	8,9
4	9,2
5	9,1
6	9,2
7	9,0
9	9,0
10	9,0
11	9,3
12	9,1
14	8,9
15	8,9
19	8,8

**[0032]** Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch akzeptablen Salze der Verbindungen der Formel I können als Medikamente, beispielsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten, verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, beispielsweise in Form von Tabletten, Tabletten in Hülleform, Dragees, harten und weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch ebenso rektal beispielsweise in Form von Zäpfchen, parenteral beispielsweise in Form von Injektionslösungen durchgeführt werden.

**[0033]** Die Verbindungen der Formel I können mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden. Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäuren oder ihre Salze und dergleichen können beispielsweise als Träger für Tabletten, Tabletten in Hülleform, Dragees und harte Gelatinekapseln verwendet werden. Geeignete Träger für weiche Gelatinekapseln sind beispielsweise Pflanzenöle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen. In Abhängigkeit der Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch in dem Fall von weichen Gelatinekapseln normalerweise keine Träger erforderlich. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirups sind beispielsweise Wasser, Polyole, Glycerol, Pflanzenöl und dergleichen. Geeignete Träger für Zäpfchen sind beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole und dergleichen.

**[0034]** Die pharmazeutischen Präparate können außerdem Konservierungsmittel, Löslichmacher, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Salze zum Verändern des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxidationsmittel enthalten. Sie können ebenso noch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

**[0035]** Medikamente, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon und einen therapeutisch inerten Träger enthalten, sind ebenso ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung, wie es das Verfahren für ihre Herstellung ist, welches das Bringen von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I und/oder pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen und, wenn gewünscht, einer oder mehreren anderen therapeutisch wertvollen Substanzen in eine galenische Verabreichungsform zusammen mit einem oder mehreren therapeutisch inerten Trägern umfaßt.

**[0036]** Gemäß der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Bekämpfung oder Vorbeugung von Krankheiten, die auf der Adenosinrezeptorantagonistenaktivität basieren, nützlich, wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, Asthma, allergische Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Anfälle und Drogenmißbrauch. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Sedativa, muskelerschlaffende Mittel, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikrampfmittel und Kardioprotektiva und zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten nützlich sein.

**[0037]** Die am stärksten bevorzugten Indikationen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die, die die Krankheiten des zentralen Nervensystems, beispielsweise die Behandlung oder Vorbeugung von bestimmten depressiven Störungen, Neuroprotektion und Parkinson-Krankheit umfassen.

**[0038]** Die Dosis kann innerhalb breiter Grenzen variiert werden, und wird natürlich gemäß den einzelnen Erfordernissen in jedem speziellen Fall eingestellt. Bei der oralen Verabreichung kann die Dosis für Erwachsene von etwa 0,01 mg bis etwa 1000 mg pro Tag einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder der entsprechenden Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon variiert werden. Die tägliche Dosis kann als Einzeldosis oder in geteilten Dosen verabreicht werden, und außerdem kann die obere Grenze ebenso überschritten werden, wenn dies angebracht ist.

#### Tablettenformulierung (Naßgranulierung)

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

#### Herstellungsverfahren

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

#### Kapselformulierung

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

#### Herstellungsverfahren

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

#### Beispiel 1

4-[(2-Methoxy-acetylamino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0039]** N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-aminomethyl-benzamid (100 mg, 0,24 mmol), gelöst in Dichlormethan (5 ml), wurde mit Pyridin (29 µl, 0,36 mmol) und Methoxy-acetylchlorid (24 µl, 0,32 mmol) behandelt und bei Umgebungstemperatur für 15 h gerührt. Gesättigtes wässriges Natriumcarbonat (6 ml)

wurde zugegeben, die Phasen wurden abgetrennt und die wässrige Lösung zweimal mit jeweils 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Die Flashchromatographie (Siliciumdioxid, Elutionsmittel: Dichlormethan, enthaltend 3 % Methanol) ergab die Titelverbindung als weiße Kristalle (71 % Ausbeute). MS: m/e = 471 (M+H<sup>+</sup>).

**[0040]** Gemäß dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 1 wurden die Verbindungen der Beispiele 2 bis 16 hergestellt.

#### Beispiel 2

4-[(Methoxyacetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0041]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-methylaminomethyl-benzamid und Methoxy-acetylchlorid wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff hergestellt (83 % Ausbeute). MS: m/e = 485 (M+H<sup>+</sup>).

#### Beispiel 3

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-{{(3-methoxy-propionyl)-methylamino}-methyl}-benzamid

**[0042]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-methylaminomethyl-benzamid und 3-Methoxy-propionylchlorid wurde die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle hergestellt (46 % Ausbeute). MS: m/e = 499 (M+H<sup>+</sup>).

#### Beispiel 4

4-[(Cyclopropancarbonyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0043]** Unter Verwendung von N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-methylaminomethyl-benzamid und Cyclopropancarbonylchlorid wurde die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle hergestellt (82 % Ausbeute). MS: m/e = 481 (M+H<sup>+</sup>).

#### Beispiel 5

4-[(Cyclobutancarbonyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0044]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-methylaminomethyl-benzamid und Cyclobutancarbonylchlorid wurde die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle hergestellt (59 % Ausbeute). MS: m/e = 495 (M+H<sup>+</sup>).

#### Beispiel 6

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-[(methyl-propionyl-amino)-methyl]-benzamid

**[0045]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-methylaminomethyl-benzamid und Propionylchlorid wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle hergestellt (59 % Ausbeute). MS: m/e = 469 (M+H<sup>+</sup>).

#### Beispiel 7

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-(propionylamino-methyl)-benzamid

**[0046]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-aminomethyl-benzamid und Propionylchlorid wurde die Titelverbindung als gebrochen weiße Kristalle hergestellt (34 % Ausbeute). MS: m/e = 455 (M+H<sup>+</sup>).

## Beispiel 8

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-[(3-methoxy-propionylamino)-methyl]-benzamid

**[0047]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-aminomethyl-benzamid und 3-Methoxy-propionylchlorid wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle hergestellt (44 % Ausbeute). MS: m/e = 485 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel 9

4-[(Cyclopropancarbonyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0048]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-aminomethyl-benzamid und Cyclopropancarbonylchlorid wurde die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle hergestellt (64 % Ausbeute). MS: m/e = 467 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel 10

4-[(Acetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0049]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-methylaminomethyl-benzamid und Acetylchlorid wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle hergestellt (77 % Ausbeute). MS: m/e = 455 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel 11

4-[(Cyclobutancarbonyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0050]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-aminomethyl-benzamid und Cyclobutancarbonylchlorid wurde die Titelverbindung als gebrochen weißer Feststoff hergestellt (52 % Ausbeute). MS: m/e = 481 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel 12

4-(Acetlamino-methyl)-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0051]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-aminomethyl-benzamid und Acetylchlorid wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle hergestellt (17 % Ausbeute). MS: m/e = 441 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel 13

4-[(Ethyl-methoxyacetyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0052]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-ethylaminomethyl-benzamid und Methoxy-acetylchlorid wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff hergestellt (33 % Ausbeute). MS: m/e = 499 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel 14

4-(Ethyl-propionyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0053]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-ethylaminomethyl-benzamid und Propionylchlorid wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff hergestellt (47 % Ausbeute). MS: m/e = 483 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel 15

4-[(Dimethylaminoacetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0054]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-methylaminomethyl-benzamid und Dimethylamino-acetylchlorid wurde die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle hergestellt (46 % Ausbeute). MS: m/e = 498 (M+H<sup>+</sup>).

## Beispiel 16 (Zwischenprodukt)

4-[(Chloracetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0055]** Unter Verwendung von N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-methylaminomethyl-benzamid und Chloracetylchlorid wurde die Titelverbindung als gelber Schaum hergestellt (51 % Ausbeute). MS: m/e = 489 (M+H<sup>+</sup>).

## Referenzbeispiel 17

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-benzamid

**[0056]** Natriumhydrid (48 mg, 0,48 mmol, 60 % in Mineralöl) wurde in Dimethylformamid (2,0 ml) suspendiert und bei 0°C mit Pyrrolidin-2-on behandelt. Nach dem Rühren für 1 h bei 50°C wurde N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-chlormethyl-benzamid (200 mg, 0,48 mmol) zugegeben und die Lösung für 5 h bei 80°C gerührt. Die Entfernung der flüchtigen Komponenten im Vakuum und die Flashchromatographie (Siliciumdioxid, Elutionsmittel:Dichlormethan/Methanol 19:1) ergaben die Titelverbindung als gebrochen weiße Kristalle (86 % Ausbeute). MS: m/e = 467 (M+H<sup>+</sup>).

## Beispiel 18

4-[[{[(2-Methoxy-ethyl)-methyl-amino]-acetyl}-methyl-amino]-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid

**[0057]** 4-[(Chloracetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid (100 mg, 205 mmol) wurde in N-(2-Methoxyethyl)-methylamin (1,8 ml, 21 mmol) gelöst, und das Gemisch für 2 h bei 55°C gerührt. Gesättigtes wässriges Natriumhydrogencarbonat wurde zugegeben (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) wurde zugegeben, die Phasen wurden abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Flashchromatographie (Siliciumdioxid, Dichlormethan, enthaltend 5 % Methanol) ergab die Titelverbindung als weiße Kristalle (74 Ausbeute), Smp. 171 bis 173°C. MS: m/e = 542 (M+H<sup>+</sup>).

**[0058]** Gemäß dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 18 wurde die Verbindung von Beispiel 19 hergestellt.

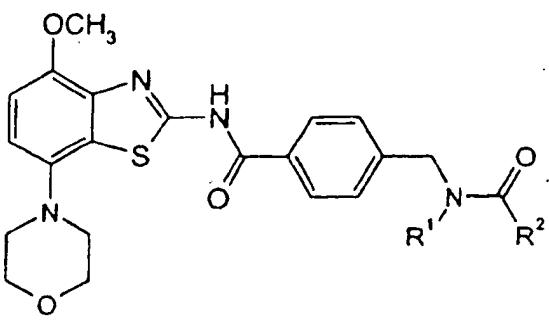
## Beispiel 19

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-{[methyl-(pyrrolidin-1-yl-acetyl)-amino]-methyl}-benzamid

**[0059]** Unter Verwendung von 4-[(Chloracetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid und Pyrrolidin wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle erhalten (61 % Ausbeute), Smp. 114 bis 116°C. MS: m/e = 524 (M+H<sup>+</sup>).

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

$R^1$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist;

$R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl oder  $-(CH_2)_nNR'$ , ist;

$R'$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ -Alkyl unabhängig voneinander in bezug auf  $R'_2$ , ist, oder  $R'_2$  zusammen mit dem N-Atom einen Pyrrolidinring bilden kann;

$n$  1, 2 oder 3 ist;

und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin  $R^2$   $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ -Alkyl ist und  $R^1$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2, worin die Verbindung 4-[(2-Methoxy-acetylamino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid oder 4-[(Methoxyacetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^2$   $C_{3-6}$ -Cycloalkyl ist und  $R^1$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin die Verbindung

4-[(Cyclopropancarbonyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid,

4-[(Cyclobutancarbonyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid,

4-[(Cyclopropancarbonyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid oder

4-[(Cyclobutancarbonyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl ist und  $R^1$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, worin die Verbindung

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-[(methyl-propionyl-amino)-methyl]-benzamid,

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-(propionylamino-methyl)-benzamid,

4-[(Acetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid,

4-(Acetylamino-methyl)-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid oder

4-[(Ethyl-propionyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^2$  die Gruppe  $-(CH_2)_nNR'$  ist und  $R^1$   $C_{1-6}$ -Alkyl ist.

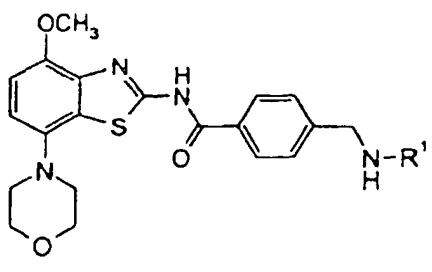
9. Verbindungen nach Anspruch 8, worin die Verbindung

4-[(Dimethylaminoacetyl-methyl-amino)-methyl]-N-(4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-benzamid,

N-(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-4-{{[methyl-(pyrrolidin-1-yl-acetyl)-amino]-methyl}-benzamid ist.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 9, wobei das Verfahren

a) Umsetzen einer Verbindung der Formel

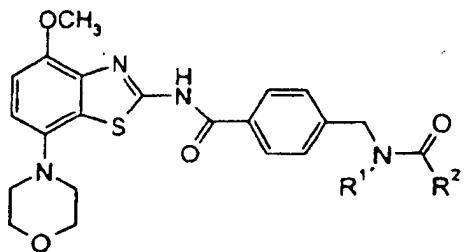


mit einer Verbindung der Formel



(3)

zu einer Verbindung der Formel



worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  wie in Anspruch 1 definiert sind, und  
wenn gewünscht, Umwandeln der erhaltenen Verbindungen zu pharmazeutisch akzeptablen Säureadditions-  
salzen umfaßt.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, hergestellt durch ein Verfahren nach Anspruch 10.
12. Medikament, enthaltend ein oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe.
13. Medikament nach Anspruch 12 zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosinrezeptor in Verbindung stehen.
14. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten.
15. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Adenosin-A<sub>2A</sub>-Rezeptor in Verbindung stehen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen