(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 32 608 T2** 2005.01.05

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 758 897 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 32 608.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/04800**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 916 451.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/28160**
(86) PCT-Anmeldetag: **19.04.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **26.10.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.02.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **25.02.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.01.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 31/52**
C07D 473/34, C07H 19/167

(30) Unionspriorität:

229882	**19.04.1994**	**US**
316761	**03.10.1994**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Aventis Pharmaceuticals Products Inc.(n.d.Ges.d. Staates Delaware), Collegeville, Pa., US

(72) Erfinder:
SPADA, Alfred P., Chalfont, US; FINK, Cynthia A., Lebanon, US; MYERS, Michael R., Reading, US

(74) Vertreter:
Jacobi, M., Dipl.-Chem. Dr.phil.nat., Pat.-Anw., 61348 Bad Homburg

(54) Bezeichnung: **VERBINDUNGEN MIT ANTIHYPERTENSIVEN, CARDIOPROTEKTIVEN, ANTI-ISCHÄMISCHEN UND ANTILIPOLYTISCHEN EIGENSCHAFTEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Anmeldung ist eine Continuation-Application des US-Patentes Nr. 5,561,134, das am 1. Oktober 1996 ausgegeben wurde, welches eine Continuation-in-Part-Application der US-Anmeldung Anmeldungsnummer 08/229,882 ist, die am 19. April 1994 eingereicht wurde, die nunmehr fallengelassen ist, welche eine Continuation-in-Part-Application des US-Patentes Nr. 5,364,862 ist, das am 15. November 1994 ausgegeben wurde, welches eine Continuation-in-Part der US-Anmeldung Anmeldungsnummer 07/587,884 ist, die am 25. September 1990 eingereicht wurde, welche nunmehr fallengelassen ist.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0002] Diese Erfindung bezieht sich auf Verbindungen, welche aus Adenosin und Analoga hievon abgeleitet sind, auf derartige Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen, auf deren Verwendung in der Prävention von ischämischer Verletzung und auf deren Verwendung als antilipolytische Mittel, welche die Plasmalipidgehalte, die Serumtriglyceridgehalte und die Plasmacholesteringehalte verringern, und auf Verfahren und Zwischenverbindungen, die bei der Herstellung derartiger Verbindungen verwendet werden.

Hypertension

[0003] Hypertension, ein Zustand erhöhten Blutdrucks, betrifft einen beträchtlichen Anteil der menschlichen Bevölkerung. Die Folgen einer andauernden Hypertension umfassen die Schädigung der Gefäße der Augen, der Nieren, des Herzens und des Gehirns und das Risiko für diese Komplikationen steigt mit erhöhtem Blutdruck. Die Basisfaktoren, welche den Blutdruck steuern, sind die Herzleistung und der periphere Gefäßwiderstand, wobei der Letztgenannte der überwiegend übliche Mechanismus ist, welcher durch verschiedene Einflüsse gesteuert wird. Der Sympathikusnerv reguliert den peripheren Gefäßwiderstand durch direkte Einwirkungen auf Alpha- und Beta-adrenerge Rezeptoren sowie durch. indirekte Einwirkungen auf die Reninfreisetzung. Die Arzneimitteltherapie zielt auf spezifische Komponenten dieser den Blutdruck regulierenden Systeme hin, wobei verschiedene Wirkungsmechanismen die einzelnen Arzneimittelklassen definieren, einschließlich Diuretika, Beta-adrenerge Rezeptor-Antagonisten (Beta-Blocker), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und Calciumkanal-Antagonisten.

[0004] Thiazid-artige Diuretika werden bei Hypertension verwendet, um den peripheren Gefäßwiderstand durch deren Wirkung auf die Natrium- und Wasserausscheidung zu verringern. Diese Klasse von Arzneimitteln umfaßt Hydrochlorthiazid, Chlorthiazid, Methyclothiazid und Cyclothiazid sowie die verwandten Mittel Indapamid, Metolazon und Chlorthalidon. Obwohl einmal angenommen wurde, daß der Beta-Blocker-Wirkungsmechanismus eine Blockade des $Beta_1$-adrenergen Rezeptorsubtyps im Herz ist, um die Herzfrequenz und die Herzleistung zu verringern, sind jüngere Beta-Blocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA), einschließlich Pindolol, Acebutolol, Penbutolol und Carteolol genauso wirksam wie Nicht-ISA-Beta-Blocker, was eine geringere Reduktion der Herzfrequenz und der Herzleistung verursacht. Andere postulierte Mechanismen für diese Arzneimittel umfassen die Hemmung der Reninfreisetzung, eine zentrale Wirkung, und eine Wirkung bei prä-synaptischen Beta-adrenergen Rezeptoren, was zur Hemmung der Norepinephrinfreisetzung führt. Die kardioselektiven Beta-Blocker Metoprolol (Lopressor-Geigy), Acebutolol (Sectral-Wyeth) und Atenolol (Tenormin-ICI) haben in niedrigen Dosen eine größere Wirkung auf die $Beta_1$-adrenergen Rezeptoren als auf die $Beta_2$-adrenergen Rezeptorsubtypen, die in den Bronchien und den Blutgefäßen vorhanden sind. Nichtselektive Beta-Blocker wirken auf beide Beta-adrenergen Rezeptorsubtypen und umfassen Propranolol (Inderal-Ayerst), Timolol (Blocadren-Merck), Nadolol (Corgard-Squibb), Pindolol (Visken-Sandoz), Penbutolol (Levatol-Hoechst-Roussel) und Carteolol (Cartrol-Abbott). Nachteilige Wirkungen von Beta-Blockern umfassen eine asymptomatische Bradycardie, eine Verschlimmerung der kongestiven Herzerkrankung, gastrointestinale Störungen, erhöhten Widerstand in den Luftwegen, verschleierte Symptome von Hypoglycämie, und Depression. Sie können eine Erhöhung der Serumtriglyceride hervorrufen und das hochdichte Lipoproteincholesterin verringern.

[0005] ACE-Hemmer verhindern die Ausbildung von Angiotensin II und hemmen den Abbau von Bradykinin. Angiotensin II ist ein potentes gefäßverengendes Mittel und stimuliert auch die Ausscheidung von Aldosteron. Indem eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems hervorgerufen wird, verringern diese Mittel die periphere Gefäßwiderstandsfähigkeit sowie den Rückhalt an Natrium und Wasser. Zusätzlich erhöhen ACE-Hemmer die Mengen an Bradykinin und Prostaglandinen, endogenen gefäßerweiternden Mitteln. Captopril (Capoten-Squibb) und Enalapril (Vasotec-Merck) sind die führenden ACE-Hemmer. Nachteilige Wirkungen

der ACE-Hemmer umfassen Ausschläge, Geschmacksstörungen, Proteinurie und Neutropenie.

[0006] Die Calciumkanal-Antagonisten verringern das Einfließen von Calcium in die vaskulären glatten Muskelzellen und rufen eine systemische Gefäßerweiterung hervor, was ihre antihypertensive Wirkung zur Folge hat. Andere Wirkungen von Calciumkanal-Antagonisten umfassen die Interferenz mit der Wirkung von Angiotensin II und die $Alpha_2$-adrenerge Rezeptorblockade, welche zu ihren antihypertensiven Wirkungen beitragen kann. Calciumkanal-Antagonisten besitzen nicht die nachteiligen metabolischen und pharmakologischen Wirkungen von Thiaziden oder Beta-Blockern und können daher bei Patienten mit Diabetes, peripherem Gefäßleiden oder chronischer obstruktiver Lungenerkrankung nützlich sein. Zwei Calciumkanal-Antagonisten, Verapamil und Diltiazem, zeigen ernsthafte schädigende kardiovaskuläre Wirkungen auf die atrioventrikuläre Herzleitung bei Patienten mit zuvor existierenden Leitungsabnormalitäten und sie können eine Bradykardie, eine Herzblockade und ein kongestives Herzleiden verschlechtern. Andere geringfügige nachteilige Wirkungen von Calciumkanal-Antagonisten umfassen periphere Ödeme, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Wallungen, insbesondere bei Nifedipin und Nicardipin.

[0007] Es sind viele andere Mittel verfügbar, um eine essentielle Hypertension zu behandeln. Diese Mittel umfassen Prazosin und Terazocin, $Alpha_1$-adrenerge Rezeptor-Antagonisten, deren antihypertensive Wirkungen auf der resultierenden arteriellen Gefäßerweiterung beruhen; Clonidin, ein $Alpha_2$-adrenerger Agonist, welcher sowohl zentral als auch peripher auf hemmende $Alpha_2$-adrenerge Rezeptoren wirkt, wodurch die Sympathikusantwort verringert wird. Andere zentral wirkende Mittel umfassen Methyldopa, Guanabenz und Guanfacin; Reserpin, welches durch Entleeren der Catecholaminlager wirkt; Guanadrel, ein peripherer adrenerger Antagonist ähnlich Guanethidin mit einer kürzeren Wirkungsdauer; und direkt-wirkende gefäßerweiternde Mittel, wie Hydralazin und Minoxidil. Diese Mittel rufen, obwohl sie wirksam sind, bemerkbare symptomatische Nebenwirkungen hervor, einschließlich einer Reflex-Sympathikusstimulierung und eines Zurückhaltens von Flüssigkeit, orthostatischer Hypotension und Impotenz.

[0008] Viele antihypertensive Mittel aktivieren kompensatorische druckerhöhende Mechanismen, wie eine erhöhte Reninfreisetzung, eine erhöhte Aldosteronausscheidung und einen erhöhten Sympathikusvasokonstriktortonus, welche angelegt sind, um den arteriellen Druck auf die Niveaus vor der Behandlung zurückzuführen, und welche zu einem Zurückhalten von Salz und Wasser führen können, zu Ödemen und schlußendlich zu einer Toleranz gegenüber den antihypertensiven Wirkungen des Mittels. Darüber hinaus besteht ein Bedarf für zusätzliche Klassen von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertension aufgrund der großen Bandbreite von Nebenwirkungen, welche mit der vorhandenen Zahl an antihypertensiven Arzneimitteln festgestellt werden und den damit bei speziellen Gruppen von hypertensiven Patienten einschließlich Älteren, Farbigen und Patienten mit einem chronischen obstruktiven Lungenleiden, mit Diabetes oder peripheren Gefäßerkrankungen festgestellt werden.

Ischämie

[0009] Myokardischämie ist das Ergebnis eines Ungleichgewichts zwischen der Zufuhr und dem Bedarf an Myokardsauerstoff und umfaßt eine Myokardfehlfunktion unter Anstrengung und eine vasospastische Myokardfehlfunktion. Eine Ischämie unter Anstrengung wird im allgemeinen dem Vorhandensein einer kritischen atherosklerotischen Stenose zugeschrieben, welche große Koronararterien einschließt, was zu einer Verringerung des subendokardialen Flusses führt. Eine vasospastische Ischämie ist mit einem Anfall von fokaler Vielfalt verbunden, dessen Beginn nicht mit Anstrengung oder Streß verbunden ist. Der Anfall wird besser als ein abrupter Anstieg im Gefäßtonus beschrieben. Mechanismen für vasospastische Ischämie umfassen: (i) einen erhöhten Gefäßtonus an der Stelle der Stenose infolge einer erhöhten Katecholaminfreisetzung; (ii) eine vorübergehende intraluminale Verstopfung und (iii) eine Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, die von Plättchen an der Stelle der Endothelläsionen ausgebildet werden.

[0010] Der Herzkreislauf ist einzigartig, da er das Organ perfundiert, welches den Perfusionsdruck für den Gesamtkreislauf hervorruft. Daher werden Eingriffe, welche den Zustand des peripheren Kreislaufes und der Kontrahierbarkeit verändern, eine deutliche Auswirkung auf den Herzkreislauf besitzen. Die regulatorische Komponente der Herzgefäße sind die schmalen Herzarteriolen, welche ihren Innendurchmesser im großen Ausmaß verändern können. Die Veränderung im Innenradius ist das Ergebnis entweder einer intrinsischen Kontraktion des glatten Gefäßmuskels (Autoregulation) oder der extravaskulären Kompression infolge einer ventrikularen Kontraktion. Die Nettowirkung von Therapien auf das ischämische Problem ruft eine komplexe Wechselwirkung von entgegengesetzten Faktoren hervor, welche die Sauerstoffzufuhr und den Sauerstoffbedarf bestimmen.

[0011] Die Entwicklung von neuen therapeutischen Mitteln, welche fähig sind, das Ausmaß einer Myokardverletzung, d. h. das Ausmaß eines Myokardinfarkts, welcher einer akuten Myokardischämie folgt, zu begrenzen, ist in der modernen Kardiologie von großer Bedeutung.

[0012] Das Auftreten der thrombolytischen (gerinnungslösenden) Therapie während der letzten Dekade zeigt, daß eine frühe Intervention während eines Herzanfalls zu einer signifikanten Verringerung der Schädigung des Myokardgewebes führen kann. Umfangreiche klinische Versuche haben seitdem dokumentiert, daß die thrombolytische Therapie das Risiko der Entwicklung von Störungen im Herzschlag verringert und auch die Fähigkeit des Herzens als Pumpe zu funktionieren, aufrechterhält. Es hat sich gezeigt, daß dieses Aufrechterhalten der normalen Herzfunktion die Langzeitmortalität, welche auf einen Infarkt folgt, verringert.

[0013] Es besteht auch Interesse an der Entwicklung von Therapien, welche geeignet sind, zusätzlichen Myokardschutz zu gewährleisten, die in Verbindung mit einer thrombolytischen Therapie oder alleine verabreicht werden könnten, da retrospektive epidemiologische Studien gezeigt haben, daß die Mortalität, welche auf einen Infarkt während der ersten wenigen Jahre folgt, mit dem ursprünglichen Ausmaß des Infarktes in Verbindung zu stehen scheint.

[0014] In präklinischen Infarktstudien, welche mit einer Vielzahl von Tiermodellen durchgeführt wurden, hat sich gezeigt, daß viele Typen von pharmakologischen Mitteln wie Calciumkanalblocker, Prostacyclinanaloga und Mittel, welche fähig sind, bestimmte metabolische Wege zu inhibieren, geeignet sind, um eine ischämische Verletzung bei mehreren Tierspezies zu verringern.

[0015] Kürzliche Studien haben gezeigt, daß das Aussetzen des Myokards unter kurze Perioden der Ischämie (Unterbrechung des Blutflusses zum Herzen), gefolgt von einer Reperfusion (Wiederherstellung des Blutflusses) geeignet sind, das Herz vor der darauffolgenden ischämischen Verletzung zu schützen, die ansonsten aus einem folgenden Aussetzen unter eine längere Periode der Ischämie resultieren würde. Diese Phänomen wurde als Mykardpräkonditionierung bezeichnet und es wird angenommen, daß es teilweise der Freisetzung von Adenosin während der Präkonditionierungsperiode zuzurechnen ist.

[0016] Andere Studien haben gezeigt, daß Adenosin und Adenosinagonisten das Ausmaß der Gewebeschädigung verringern, welches auf die Unterbrechung des Blutflusses zum Herzen folgend bei einer Vielzahl von Modellen der ischämischen Verletzung bei mehreren Spezies beobachtet wurde (siehe beispielsweise Toombs, C. et al., "Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia.", Circulation 86, 986–994 (1992); Thornton, J. et al., "Intravenous pretreatment with A_1-selective adenosine analogs protects the heart against infarction.", Circulation 85, 659–665 (1992); und Downey, J., "Ischemic preconditioning-nature's own cardioprotective intervention.", Trends Cardiovasc. Med. 2(5), 170–176 (1992)).

[0017] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ähneln der Myokardpräkonditionierung, wodurch sie die ischämische Verletzung verbessern oder eine Verringerung im Ausmaß des Myokardinfarkts hervorrufen, welcher auf eine Myokardischämie folgt, und sie sind daher als kardioprotektive Mittel nützlich.

Antilipolyse

[0018] Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie sind bekannterweise zwei der Hauptrisikofaktoren für Arteriosklerose und koronare Herzerkrankung, die führende Ursache von Todesfällen und Gebrechen in westlichen Ländern. Obwohl die Ätiologie der Arteriosklerose multifaktoriell ist, sind die Entwicklung von Arteriosklerose und von Zuständen einschließlich einer koronaren Arterienerkrankung, peripherer vaskulärer Erkrankungen und cerebrovaskulärer Erkrankungen, die von einem eingeschränkten Blutdurchfluß herrühren, mit Abnormalitäten im Serumcholesterin und in den Lipidgehalten verbunden. Die Ätiologie von Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie ist überwiegend genetisch, obwohl Faktoren wie die Einnahme von gesättigten Fetten und Cholesterin durch das Essen dazu beitragen können.

[0019] Die antilipolytische Wirksamkeit von Adenosin und Adenosinanaloga rührt von der Aktivierung des A_1-Rezeptorsubtyps her (Lohse, M. J., et al., Recent Advances in Receptor Chemistry, Melchiorre, C. und Gianella, Hrsg., Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1988, 107–121). Die Stimulierung dieses Rezeptorsubtyps verringert die intrazelluläre Konzentration an cyclischem AMP in den Adipocyten. Cyclisches AMP ist ein notwendiger Co-Faktor für das Enzym Lipoproteinlipase, welches Triglyceride in Adipocyten hydrolytisch

zu freien Fettsäuren und Glycerinen spaltet (Egan, J. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1992 (89), 8357–8541). Demgemäß verringert die Reduktion der intrazellulären Konzentration an cyclischem AMP in Adipocyten die Lipoproteinlipaseaktivität und daher die Hydrolyse von Triglyceriden.

[0020] Ein erhöhter Blutdruck und erhöhte Plasmalipide, einschließlich Triglyceriden, sind zwei völlig akzeptierte Risikofaktoren, welche mit der von einer kardiovaskulären Erkrankung herrührenden Sterblichkeit verbunden sind.

[0021] Für den Diabetespatienten, bei welchem die Wahrscheinlichkeit einer Sterblichkeit aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung beträchtlich größer ist, ist das mit diesen Faktoren verbundene Risiko weiter vergrößert (Biermann, E. L., Arteriosclerosis and Thrombosis 1992 (12), 647–656). Zusätzlich legen Daten nahe, daß eine exzessive Lipolyse für die nicht-Insulinabhängige Diabetes charakteristisch ist und möglicherweise zu einer Insulinresistenz und einer Hyperglycämie beiträgt (Swislocki, A. L., Horm. Metab. Res. 1993 (25), 90–95).

[0022] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind als antihypertensive und antilipolytische Mittel zur Behandlung und Verbesserung sowohl von vaskulären als auch von metabolischen Risikofaktoren nützlich und sind daher von besonderem Wert und besonderer Nützlichkeit.

[0023] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Klasse von Adenosinagonisten und deren Nützlichkeit bei der Behandlung von Hypertension, Myokardischämie, als kardioprotektive Mittel, welche die ischämische Verletzung oder das Ausmaß des Myokardinfarkts, welcher auf eine Myokardischämie folgt, verbessern, und als antilipolytische Mittel, die die Plasmalipidgehalte, die Serumtriglyceridgehalte und die Plasmacholesteringehalte verringern, und auf Verfahren und Zwischenverbindungen, die bei der Herstellung derartiger Verbindungen verwendet werden.

2. Berichtete Entwicklungen

[0024] Adenosin besitzt eine große Vielzahl von physiologischen und pharmakologischen Wirkungen, einschließlich einer deutlichen Veränderung der kardiovaskulären Funktion und der Nierenfunktion. Bei Tieren und Menschen ruft die intravenöse Injektion von Adenosinnukleotid eine Hypotension hervor.

[0025] Die physiologischen und pharmakologischen Wirkungen von Adenosin werden durch spezifische Rezeptoren, die an der Zelloberfläche lokalisiert sind, mediiert. Zwei Adenosinrezeptorsubtypen, als A_1- und A_2-Rezeptoren bezeichnet, wurden identifiziert. Der A_1-Rezeptor inhibiert die Ausbildung von cAMP durch Unterdrücken der Wirkung von Adenylatcyclase, wogegen die Stimulierung von A_2-Rezeptoren die Adenylatcyclaseaktivität und intracelluläres cAMP erhöht. Jeder Rezeptor scheint spezifische Wirkungen von Adenosin in unterschiedlichen Geweben zu mediieren: Beispielsweise scheinen die vaskulären Wirkungen von Adenosin durch die Stimulierung von A_2-Rezeptoren mediiert zu werden, was durch die positive Korrelation zwischen der cAMP-Bildung und der Vasorelaxation in Adenosin-behandelten isolierten glatten Gefäßmuskeln gestützt wird; wogegen die Stimulierung der Herz-A_1-Rezeptoren eine cAMP-Bildung im Herz verringert, was zu negativen dromotropen, inotropen und chronotropen Herzwirkungen beiträgt. Infolgedessen ruft die Adenosinverabreichung im Gegensatz zu den meisten gefäßerweiternden Mitteln keine Reflextachikardie hervor.

[0026] Adenosin zeigt auch einen deutlichen Einfluß auf die Nierenfunktion. Die intrarenale Infusion von Adenosin ruft einen vorübergehenden Abfall im Blutdurchfluß der Nieren hervor und eine Erhöhung in der Gefäßresistenz in der Niere. Mit fortgesetzter Infusion von Adenosin kehrt der Blutdurchfluß in der Niere wieder auf Kontrollniveaus zurück und der Gefäßwiderstand in der Niere wird verringert. Die anfänglichen Reaktionen der Niere hinsichtlich einer Gefäßverengung auf Adenosin beruhen nicht auf den direkten gefäßverengenden Wirkungen des Nucleotids, sondern sie beinhalten eine Wechselwirkung zwischen Adenosin und dem Renin-Angiotensin-System.

[0027] Adenosin wird weit verbreitet als der primäre physiologische Mediator von reaktiver Hyperämie und Autoregulierung des koronaren Bettes in Reaktion auf eine Myokardischämie angesehen. Es wurde berichtet, daß das Koronarendothel Adenosin-A_2-Rezeptoren besitzt, die an Adenylatcyclase gebunden sind, welche parallel mit den Anstiegen im Herzdurchfluß aktiviert werden, und daß Kardiomyocytenrezeptoren überwiegend vom Adenosin-A_1-Subtyp und mit Bradykardie verbunden sind. Demgemäß bietet Adenosin einen einzigartigen Mechanismus für eine ischämische Therapie.

[0028] Kardiovaskuläre Antworten auf Adenosin sind aufgrund der raschen Aufnahme und des Stoffwechsels des endogenen Nucleotids kurzlebig. In Gegensatz dazu sind Adenosinanaloga gegenüber einem Stoffwech-

selabbau resistenter und es wird berichtet, daß sie fortwährende Veränderungen im arteriellen Druck und im Herzschlag hervorrufen.

[0029] Mehrere potente metabolisch-stabile Analoga von Adenosin wurden synthetisiert, welche verschiedene Selektivitätsgrade für die zwei Rezeptorsubtypen zeigen. Adenosinagonisten besitzen im allgemeinen eine größere Selektivität für A_1-Rezeptoren im Vergleich zu A_2-Rezeptoren. Cyclopentyladenosin (CPA) und R-Phenylisopropyl-adenosin (R-PIA) sind Standardadenosinagonisten, welche eine deutliche Selektivität für den A_1-Rezeptor zeigen (A_2/A_1-Verhältnis = 780 bzw. 106). Im Gegensatz dazu ist N-5'-Ethyl-carboxamidoadenosin (NECA) ein potenter A_2-Rezeptoragonist (Ki-12 nM), aber er besitzt die gleiche Affinität für den A_1-Rezeptor (Ki-6,3 nM; A_2/A_1-Verhältnis = 1,87). Bis vor kurzem war CV-1808 der selektivste verfügbare A_2-Agonist (A_2/A_1 = 0,19), obwohl die Verbindung zehnmal weniger potent als NECA hinsichtlich ihrer Affinität für den A_2-Rezeptor war. In neueren Entwicklungen wurden neuere Verbindungen geoffenbart, welche sehr potente und selektive A_2-Agonisten sind (Ki = 3–8 nM für A_1; A_2/A_1-Verhältnis = 0,027–0,042).

[0030] Von verschiedenen N6-Aryl- und N6-Heteroarylalkyl-substituierten Adenosinen und substituierten (2-Amino- und 2-Hydroxy)adenosinen wurde in der Literatur berichtet, daß sie variierende pharmakologische Wirksamkeit besitzen, einschließlich einer Wirksamkeit auf das Herz und den Kreislauf. Siehe beispielsweise: Britische Patentschrift 1,123,245, Deutsche Offenlegungsschrift 2,136,624, Deutsche Offenlegungsschrift 2,059,922, Deutsche Offenlegungsschrift 2,514,284, Südafrikanisches Patent Nr. 67/7630, US-Patent Nr. 4,501,735, EP-Veröffentlichung Nr. 0 139 358 (worin N6-[geminale diarylsubstituierte Alkyl]adenosine beschrieben sind), EP-Veröffentlichung Nr. 305.643 (worin beschrieben ist, daß N6-heterocyclisch-substituierte Adenosinderivative eine kardiologische gefäßerweiternde Wirksamkeit besitzen), Deutsche Offenlegungsschrift 2,131,938 (worin Aryl- und Heteroarylalkylhydrazinyladenosinderivate beschrieben sind), Deutsche Offenlegungsschrift 2,151,013 (worin N6-Aryl- und Heteroaryl-substituierte Adenosine beschrieben sind), Deutsche Offenlegungsschrift 2,205,002 (worin Adenosine mit N6-Substituenten beschrieben sind, die überbrückte Ringstrukturen umfassen, welche den N6-Stickstoff an Substituenten einschließlich Thienyl binden) und Südafrikanisches Patent Nr. 68/5477 (worin N6-Indolyl-substituierte-2-Hydroxyadenosine beschrieben sind).

[0031] Das US-Patent Nr. 4,954,504 und die EP-Veröffentlichung Nr. 0 267 878 beschreiben allgemein, daß carbocyclische Riboseanaloga von Adenosin und pharmazeutisch annehmbare Ester hievon, die in der 2- und/oder N6-Stellung durch Arylniederalkylgruppen, einschließlich Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl substituiert sind, und bicyclische Benzo-anellierte 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Niederalkylderivate, Adenosinrezeptoragonisteneigenschaften zeigen. Adenosinanaloga mit Thienyl-artigen Substituenten sind in EP-Veröffentlichung Nr. 0 277 917 (worin N6-substituierte-2-Heteroarylalkylamino-substituierte Adenosine einschließlich 2-[(2-[Thien-2-yl]ethyl)amino]-substituiertes Adenosin beschrieben sind), Deutsche Offenlegungsschrift 2,139,107 (worin N6-[Benzothienylmethyl]-adenosin beschrieben ist), PCT WO 85/04882 (worin beschrieben ist, daß N6-heterocyclisches Alkyl-substituierte Adenosinderivate, einschließlich N6-[2-(2-Thienyl)ethyl]amino-9-(D-ribofuranosyl)-9H-purin, eine kardiovaskuläre gefäßerweiternde Wirksamkeit zeigen und daß N6-chirale Substituenten eine erhöhte Aktivität zeigen), veröffentlichte EP-Anmeldung Nr. 0 232 813 (worin beschrieben ist, daß N6-(1-substituierte Thienyl)cyclopropylmethyl-substituierte Adenosine eine kardiovaskuläre Wirksamkeit zeigen), US-Patent Nr. 4,683,223 (worin beschrieben ist, daß N6-Benzothiopyranyl-substituierte Adenosine antihypertensive Eigenschaften zeigen), PCT WO 88/03147 und WO 88/03148 (worin beschrieben ist, daß N6-[2-Aryl-2-(thien-2-yl)]ethyl-substituierte Adensosine antihypertensive Eigenschaften zeigen), US-Patente Nrn. 4,636,493 und 4,600,707 (worin beschrieben ist, daß N6-Benzothienylethyl-substituierte Adenosine antihypertensive Eigenschaften zeigen) beschrieben.

[0032] Im US-Patent 3,914,415 sind Adenosin-5'-carbonsäureamide als Mittel beschrieben, welche als antihypertensive und antianginale Mittel nützlich sind, während US-Patent 4,738,954 beschreibt, daß N6-substituierte Aryl- und Arylalkyl-adenosin-5'-ethylcarboxamide verschiedene Herz-relevante und antihypertensive Eigenschaften besitzen.

[0033] N^6-Alkyl-2'-O-alkyladenosine sind in EP-Veröffentlichung Nr. 0 378 518 und GB-Patentanmeldung 2,226,027 als antihypertensive Wirksamkeit besitzend beschrieben. Von N^6-Alkyl-2',3'-di-O-alkyladenosinen wurde ebenfalls berichtet, daß sie als antihypertensive Mittel nützlich sind, US-Patent 4,843,066.

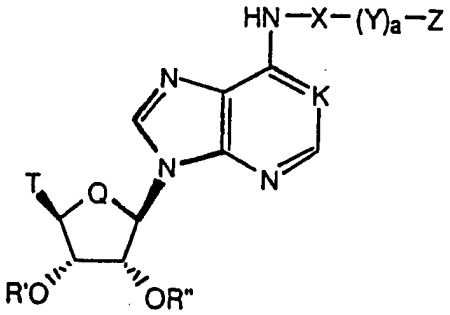
[0034] Von Adenosin-5'-(N-substituierten)-carboxamiden und Carboxylatestern und N1-Oxiden hievon wurde berichtet, daß sie koronare gefäßerweiternde Mittel sind, Stein, et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 313–319 und J. Med. Chem. 19 (10), 1180 (1976). Von Adenosin-5'-carboxamiden und N1-Oxiden hievon wurde auch berichtet, daß sie als Kleintiergift wirken, US-Patent 4,167,565.

[0035] Die antilipolytische Wirksamkeit von Adenosin wurde von Dole, V. P., J. Biol. Chem. 236 (12), 3125–3130 (1961), beschrieben. Die Inhibierung der Lipolyse durch (R)-N^6-Phenylisopropyladenosin wurde von Westermann, E., et al., Adipose Tissue, Regulation and Metabolic Functions, Jeanrenaud, B. und Hepp, D. Hrsg., Georg Thieme, Stuttgart, 47–54 (1970), beschrieben. N^6-mono- und disubstituierte Adenosinanaloga sind als antilipolytische, antihypercholesterinämische und antihyperlipidämische Wirksamkeit besitzend in den US-Patenten Nrn. 3,787,391, 3,817,981, 3,838,147, 3,840,521, 3,835,035, 3,851,056, 3,880,829, 3,929,763, 3,929,764, 3,988,317 und 5,032,583 beschrieben.

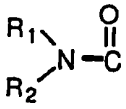
[0036] Es wird angenommen, daß die berichtete Toxizität, die CNS-Eigenschaften und die Herzfrequenzerhöhung, welche mit Adenosinanaloga verbunden sind, zu den Schwierigkeiten beigetragen haben, welche die Entwicklung eines kommerziellen Adenosinanalogons als antihypertensives/antiischämisches Mittel verhindert haben. WO 92/05177 beschreibt eine Klasse von metabolisch stabilen Adenosinantagonisten und Derivate hievon, welche zur Behandlung von Myokardischämie verwendet werden. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Klasse von metabolisch stabilen Adenosinagonisten und auf Derivate hievon, welche unerwartete wünschenswerte pharmakologische Eigenschaften besitzen, d. h. antiischämische und antilipolytische Mittel mit einem einzigartigen therapeutischen Profil sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

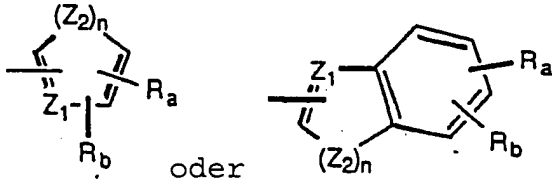
[0037] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind durch die Formel I beschrieben



worin:
K für N oder N->O steht;
Q für CH_2 oder O steht;
T die Bedeutung

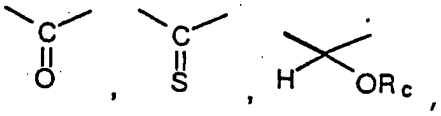


oder R_3O-CH_2 hat;
X ein geradkettiges oder verzweigtkettiges C_1-C_{20}-Alkylen ist oder eine 1,2- oder 1,3-bivalente C_4-C_8 carbocyclische Gruppe ist, die gegebenenfalls jeweils durch wenigstens einen der Reste CH_3, CH_3CH_2, Cl, F, CF_3 oder CH_3O substituiert sind;
Y für NR_4, O oder S steht;
a den Wert 0 oder 1 aufweist;
Z der Formel



entspricht;
Z_1 für N, CR_5, $(CH)_m$-CR_5 oder $(CH)_m$-N, steht, worin m den Wert 1 oder 2 aufweist;
Z_2 für N, NR_6, O oder S steht, wobei n den Wert 0 oder 1 aufweist;
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 und R_6 unabhängig Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Alkoxy, Amino, Nitro, Carboxy, Carbo-C_1-C_{20}-alkoxy, Cyano, C_1-C_{20}-Alkylamino, Halogen, Hydroxy, C_1-C_{20}-Hydroxyalkyl, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkyl-

mercaptyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl und Carbamoyl, substituiert ist, oder ein 4–10-ringgliedriges Heterocyclyl darstellen, worin ein oder mehrere Ringatome N, O oder S sind, worin der Heterocyclylring unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkoxy, C_1-C_{20}-Alkylamino, Phenyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl, Carbamoyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl und Nitro, substituiert ist;
R_a und R_b unabhängig H, OH, C_1-C_{20}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_{20}-alkyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl, Thio-C_1-C_{20}-alkyl, C_1-C_{20}-Alkoxy, C_1-C_{20}-Alkyloxy-C_1-C_{20}-alkyl, Amino, C_1-C_{20}-Alkylamino, Carboxyl, C_1-C_6-Acyl, Halogencarbamoyl, C_1-C_{20}-Alkylcarbamoyl, Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Alkoxy, Amino, Nitro, Carboxy, Carbo-C_1-C_{20}-alkoxy, Cyano, C_1-C_{20}-Alkylamino, Halogen, Hydroxy, C_1-C_{20}-Hydroxyalkyl, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl und Carbamoyl, substituiert ist, oder ein 4–10-ringgliedriges Heterocyclyl darstellen, worin ein oder mehrere Ringatome N, O oder S sind, worin der Heterocyclylring unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkoxy, C_1-C_{20}-Alkylamino, Phenyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl, Carbamoyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl und Nitro, substituiert ist; und
R' und R'' unabhängig Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Phenyl-C_1-C_{20}-alkyl, Carbamoyl, C_1-C_{20}-Alkylcarbamoyl, Di-C_1-C_{20}-alkylcarbamoyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_{20}-Alkyloxycarbonyl, Phenyl-C_1-C_{20}-alkoxycarbonyl oder Phenyloxycarbonyl darstellen, worin der Phenylring unsubstituiert oder durch ein oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Alkoxy, Amino, Nitro, Carboxy, C_1-C_{20}-Carbalkyl, Cyano, C_1-C_{20}-Alkylamino, Halogen, Hydroxy, C_1-C_{20}-Hydroxyalkyl, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl und Carbamoyl, substituiert ist oder R' und R'' zusammen



worin R_c Wasserstoff oder C_1-C_{20}-Alkyl bedeutet,



worin R_d und R_e unabhängig Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl bedeuten, ausbilden können oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 1,1-Cycloalkylgruppe ausbilden können;
mit der Maßgabe, daß dann, wenn X geradkettiges C_1-C_{20}-Alkylen darstellt und Q Sauerstoff ist, Z ein wenigstens zwei Heteroatome einschließendes Heterocyclyl darstellt;
oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikamentes zur Anwendung in der Prävention von ischämischer Verletzung.

[0038] Diese Erfindung bezieht sich auch auf eine antilipolytische Menge der Formel I enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Hyperlipidämie oder Hypercholesterinämie und auf Verfahren und Zwischenverbindungen, welche in der Herstellung derartiger Verbindungen verwendet werden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0039] So wie sie vorstehend und überall in der Beschreibung der Erfindung verwendet werden, sollen die folgenden Ausdrücke, sofern nicht anders angeführt, als die folgenden Bedeutungen besitzend verstanden werden:

[0040] "Acyl" bedeutet eine geradkettige oder verzweigtkettige Alkyl-C=O-Gruppe. Bevorzugte Acylgruppen sind Niederalkanoyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe.

[0041] "Alkyl" bedeutet eine gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, welche geradkettig oder verzweigtkettig sein kann und etwa 1 bis etwa 20 Kohlenstoffatome in der Kette enthält. Verzweigtkettig bedeutet, daß eine Niederalkylgruppe wie Methyl, Ethyl oder Propyl an eine lineare Alkylkette gebunden ist.

[0042] "Niederalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen.

[0043] "Alkylen" bedeutet eine geradkettige oder verzweigtkettige zweiwertige Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis etwa 20 Kohlenstoffatomen. Die bevorzugten Alkylengruppen sind die Niederalkylengruppen mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Die am stärksten bevorzugten Alkylengruppen sind Methylen, Ethylen, Ethylethylen, Methylethylen und Dimethylethylen.

[0044] "Cycloakylen" bedeutet eine 1,2- oder 1,3-bivalente carbocyclische Gruppe mit etwa 4 bis etwa 8 Koh-

lenstoffatomen. Bevorzugte Cycloalkylengruppen umfassen 4,5-cis- oder trans-Cyclohexenylen, 1,2-Cyclohexanylen und 1,2-Cyclopentylen.

[0045] "Gegebenenfalls substituiert" bedeutet, daß ein gegebener Substituent oder Substituenten sowohl vorhanden als auch nicht vorhanden sein kann/können.

[0046] "Alkylamino" bedeutet eine Aminogruppe, welche durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert ist. Bevorzugte Gruppen sind die Niederalkylaminogruppen.

[0047] "Alkylcarbamoyl" bedeutet eine Carbamoylgruppe, welche durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert ist. Bevorzugt sind die Niederalkylcarbamoylgruppen.

[0048] "Alkylmercaptyl" bedeutet eine Alkylgruppe, welche durch eine Mercaptylgruppe substituiert ist. Mercaptylniederalkylgruppen sind bevorzugt.

[0049] "Alkoxy" bedeutet eine Alkoxygruppe, worin "Alkyl" so ist wie es zuvor beschrieben ist. Niederalkoxygruppen sind bevorzugt. Beispielhafte Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy und n-Butoxy.

[0050] "Alkoxyalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, wie zuvor beschrieben, die durch eine wie zuvor beschriebene Alkoxygruppe substituiert ist.

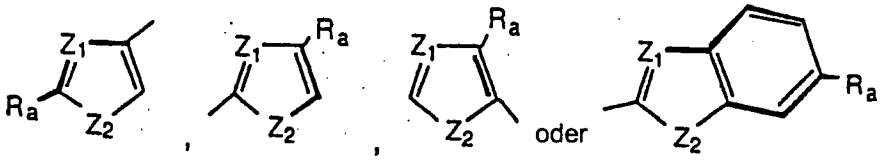
[0051] "Aralkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, welche durch einen Arylrest substituiert ist, worin "Aryl" ein Phenyl oder Phenyl substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, welche Alkyl, Alkoxy, Amino, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy, Cyano, Alkylamino, Halogen, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Mercaptyl, Alkylmercaptyl, Carbalkyl oder Carbamoyl sein können.

[0052] "Carbalkoxy" bedeutet einen Carboxylsubstituenten, welcher mit einem Alkohol der Formel $C_nH_{2n+1}OH$ verestert ist, worin n von 1 bis etwa 6 beträgt.

[0053] "Halogen" (oder "Halo") bedeutet Chlor (Chloro), Fluor (Fluoro), Brom (Bromo) oder Iod (Iodo).

[0054] "Heterocyclyl" bedeutet eine etwa 4- bis etwa 10-gliedrige Ringstruktur, worin eines oder mehrere der Atome im Ring ein anderes Element als Kohlenstoff ist, z. B. N, O oder S.

[0055] Beispielhafte heterocyclische Reste, welche den. N6-Substituenten der Verbindungen der Formel I umfassen, umfassen die folgenden:



[0056] Bevorzugte heterocyclische Gruppen umfassen unsubstituierte und substituierte Thienyl-, Thiazolyl- und Benzothiazolyl-Gruppen, worin die Substituenten ein oder mehrere Mitglieder der Gruppe von Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Carbalkoxy, Carbamoyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, Mercaptyl, Alkylmercaptyl oder Nitro sein können.

[0057] "Hydroxyalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist. Hydroxyniederalkylgruppen sind bevorzugt. Beispielhafte bevorzugte Gruppen umfassen Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxypropyl und 3-Hydroxypropyl.

[0058] "Prodrug" bedeutet eine Verbindung, welche selbst biologisch wirksam sein kann oder selbst biologisch nicht wirksam ist, aber welche durch metabolische, solvolytische oder andere physiologische Mittel in eine biologisch wirksame chemische Entität umgewandelt werden kann.

[0059] "Kardioprotektion" bezieht sich auf die Wirkung, wodurch das Myokard für eine ischämische Verletzung und einen auf eine Myokardischämie folgenden Myokardinfarkt weniger anfällig ist.

[0060] "Verbesserung einer ischämischen Verletzung" bedeutet die Prävention oder die Verringerung einer ischämischen Verletzung des Myokards, welche auf eine Myokardischämie folgt.

[0061] "Verbesserung des Ausmaßes eines Myokardinfarkts" bedeutet die Verringerung des Ausmaßes des Myokardinfarkts oder die Prävention des auf eine Myokardverletzung folgenden Myokardinfarktes.

[0062] Die Verbindungen der Formel I umfassen vorzugsweise ein chirales (asymmetrisches) Zentrum. Beispielsweise umfassen bevorzugte Verbindungen, welche ein derartiges asymmetrisches Zentrum umfassen, Verbindungen, worin z. B. X Isopropylen ist, und besitzen entweder eine R- oder S-Konfiguration, wobei die R-Konfiguration am stärksten bevorzugt ist. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Stereoisomeren und Gemische hievon. Die einzelnen Isomeren werden durch in der Technik gut bekannte Verfahren oder durch hierin beschriebene Verfahren hergestellt oder isoliert.

[0063] Die Verbindungen der Erfindung können in der Form der freien Base, in der Form der Säureadditionssalze oder als Hydrate verwendet werden. Alle derartigen Formen liegen im Rahmen dieser Erfindung. Säureadditionssalze sind einfach eine zweckmäßigere Verwendungsform. In der Praxis führt die Verwendung der Salzform inhärent zur Verwendung der Basenform. Die Säuren, welche verwendet werden können, um die Säureadditionssalze herzustellen, umfassen vorzugsweise jene, die, wenn sie mit der freien Base kombiniert werden, pharmazeutisch annehmbare Salze ausbilden, d. h. Salze, deren Anionen für den Empfänger in pharmazeutischen Dosen der Salze nicht toxisch sind, sodaß die nützlichen antiischämischen und antilipolytischen Wirkungen, welche durch die freie Base hervorgerufen werden, nicht durch Nebenwirkungen, die den Anionen zuzuschreiben sind, beeinträchtigt werden. Obwohl pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Erfindung bevorzugt sind, sind alle Säureadditionssalze als Quellen der freien Basenform nützlich, sogar wenn das einzelne Salz als solches nur als Zwischenprodukt gewünscht wird, beispielsweise wenn das Salz nur für Zwecke der Reinigung und Identifizierung ausgebildet wird oder wenn es als eine Zwischenverbindung bei der Herstellung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes durch Ionenaustauscherverfahren verwendet wird. Pharmazeutisch annehmbare Salze im Rahmen der Erfindung sind jene, welche aus den folgenden Säuren erhalten werden: Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Sulfaminsäure; und organische Säuren, wie Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Malonsäure, Methansulfonsäure, Fumarsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexylsulfaminsäure, Chinasäure und dergleichen. Die entsprechenden Säureadditionssalze umfassen die folgenden: Hydrochlorid, Sulfat, Phosphat, Sulfamat, Acetat, Citrat, Lactat, Tartarat, Methansulfonat, Fumarat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat, Cyclohexylsulfonat bzw. Chinat.

[0064] Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Erfindung werden zweckmäßigerweise entweder durch Lösen der freien Base in wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Lösung oder in anderen geeigneten Lösungsmitteln, welche die geeignete Säure enthalten, und Isolieren des Salzes durch Eindampfen der Lösung oder durch Umsetzen der freien Base und Säure in einem organischen Lösungsmittel, in welchem Fall sich das Salz direkt abtrennt oder durch Einengen der Lösung erhalten werden kann, hergestellt.

[0065] Im Rahmen der Formel I sind Klassen von Verbindungen umfaßt, welche im allgemeinen als N6-heterocyclisch substituierte Adenosine; N6-heterocyclisch substituierte carbocyclische Adenosine (oder alternativ als Dihydroxy[N6-heterocyclisch substituierte-9-adenyl]cyclopentane) und N-Oxide hievon; und N6-heterocyclisch substituierte N'-1-Deazaaristeromycine (oder alternativ als Dihydroxy[N7-heterocyclisch substituierte[4,5-b]imidazopyridyl]-cyclopentane) gekennzeichnet werden. Ebenfalls im Rahmen der Formel I liegen die 5'-Alkylcarboxamidderivative der Adenosine, die carbocyclischen Adenosine und die 1-Deazaaristeromycine, die Derivate von Verbindungen der vorstehenden Klassen, worin eine oder beide der 2- oder 3-Hydroxylgruppen des Cyclopentanringes oder im Fall von Klassen von Verbindungen, welche den Riboserest enthalten, die 2'- oder 3'-Hydroxylgruppen des Riboserings substituiert sind. Derartige Derivate können selbst die biologisch wirksame chemische Entität umfassen, die als antilipolytisches Mittel wirksam ist, oder sie können als Prodrugs für derartige biologisch wirksame Verbindungen verwendet werden, welche daraus unter physiologischen Bedingungen ausgebildet werden.

[0066] Beispielhafte Verbindungen der Erfindung umfassen: N6-[trans-2-(Thiophen-2-yl)cyclohex-4-en-1-yl]adenosin; N6-[trans-2-(Thiophen-3-yl)cyclohex-4-en-1-yl]adenosin; N6-[trans-2-(Thiophen-2-yl)cyclohex-4-en-1-yl]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[2-(2'-Aminobenzothiazolyl)ethyl]adenosin; N6-[2-(2'-Thiobenzothiazolyl)ethyl]adenosin; N6-[2-(6'-Ethoxy-2'-thiobenzothiazolyl)ethyl]adenosin; N6-[2-(2'-Aminobenzothiazolyl)ethyl]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[2-(2'-Aminothiazolyl)ethyl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[2-(4'-Methylthiazol-5'-yl)ethyl]adenosin; N6-[2-(2'-Thiazolyl)ethyl]adenosin; N6-[(R)-1-(5'-Chlorthien-2'-yl)-2-propyl]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[2-(2'-Me-

thyl-4'-thiazolyl)ethyl]adenosin; N6-[(R)-1-methyl-2-(2'-benzo[b]thiophenyl)ethyl]adenosin; N6-[2-(4''-Methyl-5''-thiazolyl)ethyl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[2-(2''-thiazolyl)ethyl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[2-(4'-phenyl-2'-thiazolyl)ethyl]adenosin; N6-[(R)-1-(5''-Chlor-2''-thienyl)prop-2-yl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; (–)-N6-[Thiophen-2''-yl)ethan-2-yl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[1-(Thiophen-3-yl)ethan-2-yl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[(R)-1-((Thiophen-2-yl)prop-2-yl)]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[1-(Thiophen-2-yl)ethan-2-yl-N'-1-deazaaristeromycin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[(R)-1-((Thiazo-2-yl)prop-2-yl)]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[1-(Thiophen-2-yl)-2-methylpropyl]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[(R)-1-(5'-Chlorthien-2-yl)-2-butyl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid; N6-[2-(4'-Methyl-2'-thiazolyl)ethyl]adenosin; N6-[4'-Phenyl-2'-thiazolyl)methyl]adenosin; (–)-(2S-[2α,3α-Dimethylmethylendioxy-4-β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino]-9-adenyl]cyclopentan]-1-β-N-ethylcarboxamid; (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid; (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-N^1-oxid;
[1S-[1α,2β,3β,4α(S*)]]-4-[7-[[2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-methylethyl]amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentan-carboxamid;
[1S-[1α,2β,3β,4α]]-4-[7-[[2-(3-Chlor-2-thienyl)-1-ethylethyl]amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentan-carboxamid;
[1S-[1α,2β,3β,4α]]-4-[7-[[2-(2-Thienyl)-1-isopropylethyl]amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentan-carboxamid;
[1S-[1α,2β,3β,4α(S*)]]-4-[7-[[2-(3-Chlor-2-thienyl)-1-ethylethyl]amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentan-carboxamid;
[1S-[1α,2β,3β,4α(S*)]]-4-[7-[[2-(2-Thienyl)-1-methylethyl]amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentan-carboxamid;
[1S-[1α,2β,3β,4α]]-4-[7-[[2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-ethylethyl]amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentan-carboxamid;
(2S)-2α,3α-bis-Methoxycarbonyloxy-4β-[N6-(2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid;
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-ethoxymethylenacetal;
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-2,3-carbonat;
(2S)-2α,3α-bis-Methylcarbamoyloxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid;
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-2,3-thiocarbonat; N6-[2-(3-Chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]-2'-O-methyladenosin; N6-[2-(5-Chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]-2'-O-methyladenosin; und N6-[trans-5-(2-Thienyl)cyclohex-1-en-4-yl]-2'-O-methyladenosin.

[0067] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der Erfindung sind durch die Formel I beschrieben, worin R' und R'' für H stehen.

[0068] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Erfindung sind die 5'-N-Alkylcarboxamid-Derivate der N6-heterocyclisch-substituierten carbocyclischen Adenosine, in anderen Worten die Verbindungen der Formel I, worin K für N steht, Q CH_2 bedeutet und T R_1R_2N-C=O darstellt oder pharmazeutisch annehmbare Salze hievon.

[0069] Die am stärksten bevorzugte Klasse von Verbindungen der Erfindung umfaßt die Verbindungen der Formel I, welche durch das Vorhandensein eines chiralen Centrums alpha zum N6-Atom des Purin- oder des 1-Deazapurinringes gekennzeichnet sind, während eine spezielle Ausführungsform dieser Klasse Verbindungen umfaßt, die durch eine chirale Ethylgruppe gekennzeichnet sind, die an das Kohlenstoffatom alpha zum N6-Stickstoff gebunden ist. Eine besonders bevorzugte Klasse von Verbindungen ist durch eine N6-[1-Niederalkyl-2-(3-halothien-2-yl)ethyl]-Substituentengruppe gekennzeichnet.

[0070] Am stärksten bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen die Verbindungen (–)-[2S-[2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-1-(R)-methylethyl]amino]-9-adenyl]cyclopentan-1β-ethylcarboxamid, (–)-[2S-(2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[1-(R)-ethyl-2-(3-chlor-2-thienyl)ethyl]amino]-9-adenyl]cyclopentan-1β-ethylcarboxamid,
[1S-[1α,2β,3β,4α(S*)]]-4-[7-[[2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-methylethyl]amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarboxamid,

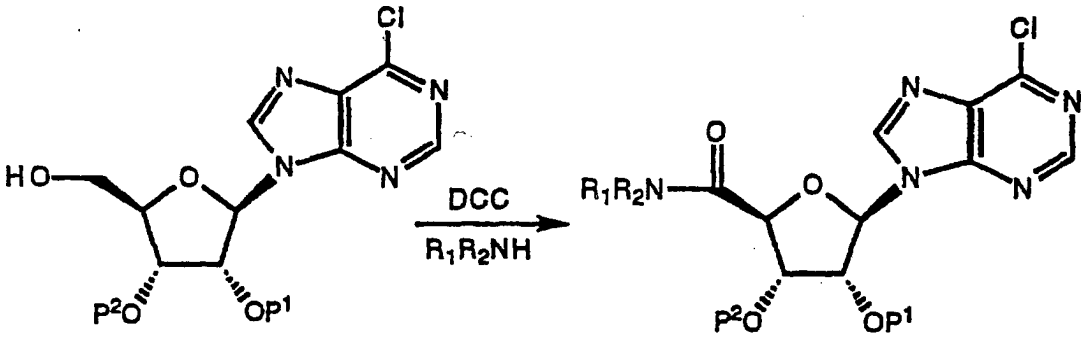
[1S-[1α,2β,3β,4α(S*)]]-4-[7-[[2-(3-Chlor-2-thienyl)-1-methylethyl)amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N-ethyl-2,3-dihydroxycyclopentancarboxamid und pharmazeutisch annehmbare Salze hievon.

[0071] Die Verbindungen dieser Erfindung können durch bekannte Verfahren oder in Übereinstimmung mit den nachstehend beschriebenen Reaktionssequenzen hergestellt werden. Die in der Herstellung der Verbindungen der Erfindung verwendeten Ausgangsmaterialien sind bekannt oder kommerziell verfügbar oder sie können durch bekannte Verfahren oder durch hierin beschriebene spezifische Reaktionsschemata hergestellt werden.

[0072] Die Verbindungen der Formel I, worin K für N steht, Q O bedeutet und T R_3O-CH_2 darstellt, können durch Umsetzen von kommerziell verfügbarem 6-Chlorpurinribosid mit verschiedenen heterocyclischen Aminen, wie nachstehend beispielhaft veranschaulicht, hergestellt werden.

[0073] Die Verbindungen der Formel I, worin K für N steht, Q O bedeutet und T R_1R_2N-C=O darstellt, werden ähnlich hergestellt ausgehend vom Produkt des Reaktionsschemas A. In dieser Reaktion wird 6-Chlorpurinribosid mit den geschützten 2'- und 3'-Hydroxylgruppen des Riboserings mit einem Oxidans, beispielsweise einem Jones-Reagenz, behandelt und die Produktsäure wird entweder mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder BOP-Cl in Gegenwart eines ausgewählten Amins behandelt, um das 5'-Alkylcarboxamid-Derivat zu erhalten.

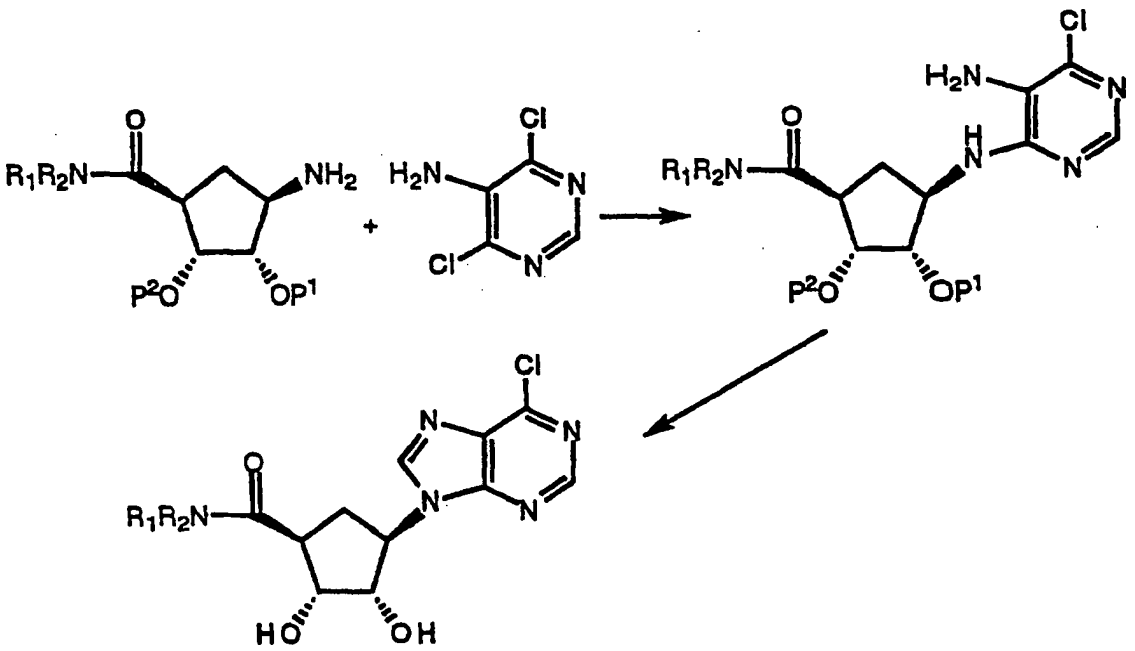
REAKTIONSSCHEMA A



(P=Schutzgruppe)

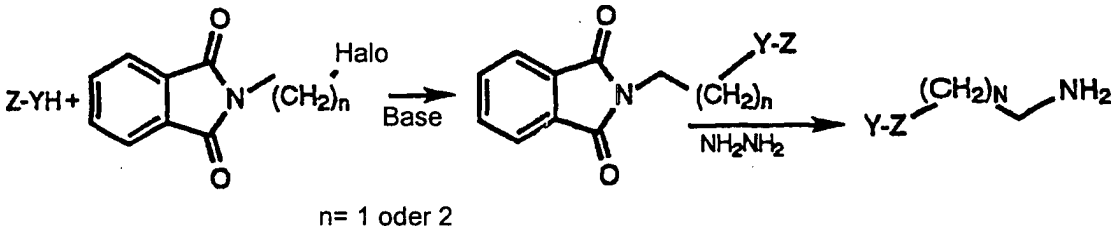
[0074] Geeignete Ausgangsmaterialien für Verbindungen der Formel I, worin K für N steht, Q CH_2 darstellt und T R_1R_2N-C=O bedeutet, können wie von Chen et al., Tetrahedron Letters 30: 5543–46 (1989), beschrieben, hergestellt werden. In alternativer Weise kann das Reaktionsschema B verwendet werden, um derartige Ausgangsmaterialien herzustellen. Bei Verwendung des Reaktionsschemas B wird das 4-Ethylcarboxamid-Derivat von 2,3-Dihydroxycyclopentylamin, hergestellt wie von Chen et al. beschrieben, mit 3-Amino-2,4-dichlorpyrimidin umgesetzt. Das Produkt dieser Anfangsreaktion wird anschließend mit einem Aldehydylamidinacetat, beispielsweise Formamidinacetat in Dioxan und Methoxyethanol während einer ausreichenden Zeitdauer erhitzt, um den Ringschluß zu bewirken (von. etwa 30 min bis etwa 4 Stunden), wodurch ein Produkt erhalten wird, welches zweckmäßigerweise mit verschiedenen heterocyclischen Aminen in der nachstehend beschriebenen Weise umgesetzt werden kann, um die Verbindungen der Erfindung zu ergeben. Die Reihenfolge der Reaktion ist nicht wesentlich. Beispielsweise könnte die im Reaktionsschema B ausgebildete Zwischenverbindung mit einem heterocyclischen Amin umgesetzt werden, gefolgt von einem Ringschluß, um das gewünschte Endprodukt zu erhalten.

REAKTIONSSCHEMA B



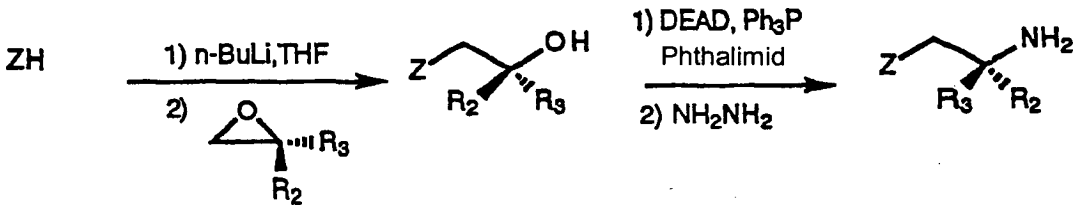
[0075] Verschiedene heterocyclische Amine, welche zur Ausbildung der Verbindungen dieser Erfindung nützlich sind, können durch eine oder mehrere der in den Reaktionsschemata C–J und in den präparativen Beispielen B bis G und 50 bis 74 hierin nachstehend gezeigten Reaktionen hergestellt werden (Het = heterocyclische Gruppe; Halo = Halogen; R = z. B. H oder Niederalkyl; R_a und Y sind wie zuvor beschrieben).

REAKTIONSSCHEMA C

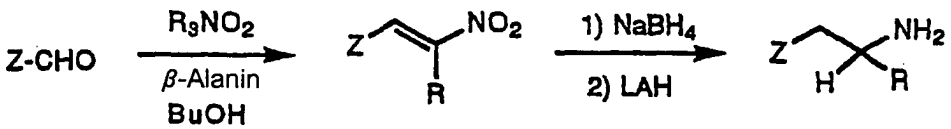


n= 1 oder 2

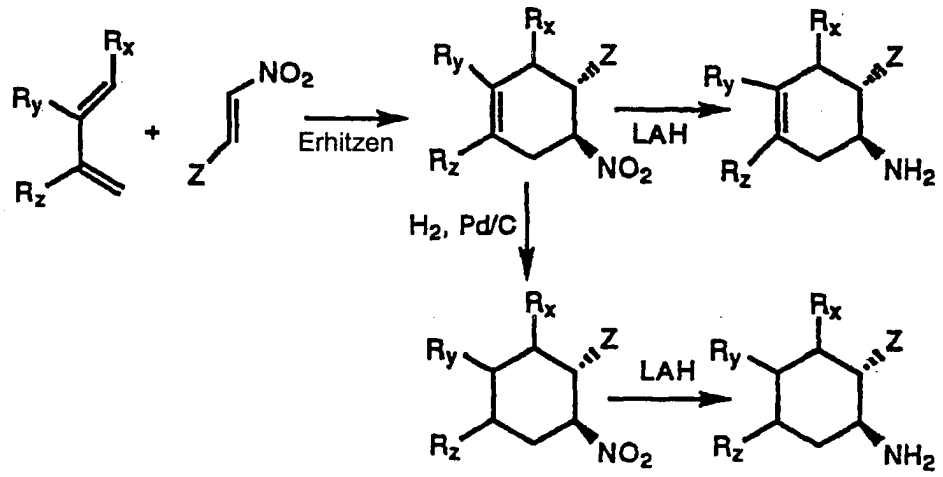
REAKTIONSSCHEMA D



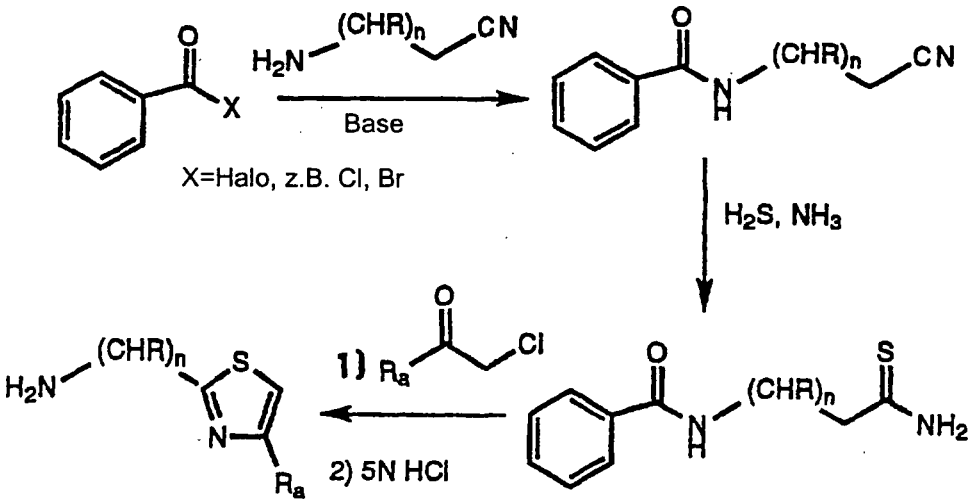
REAKTIONSSCHEMA E



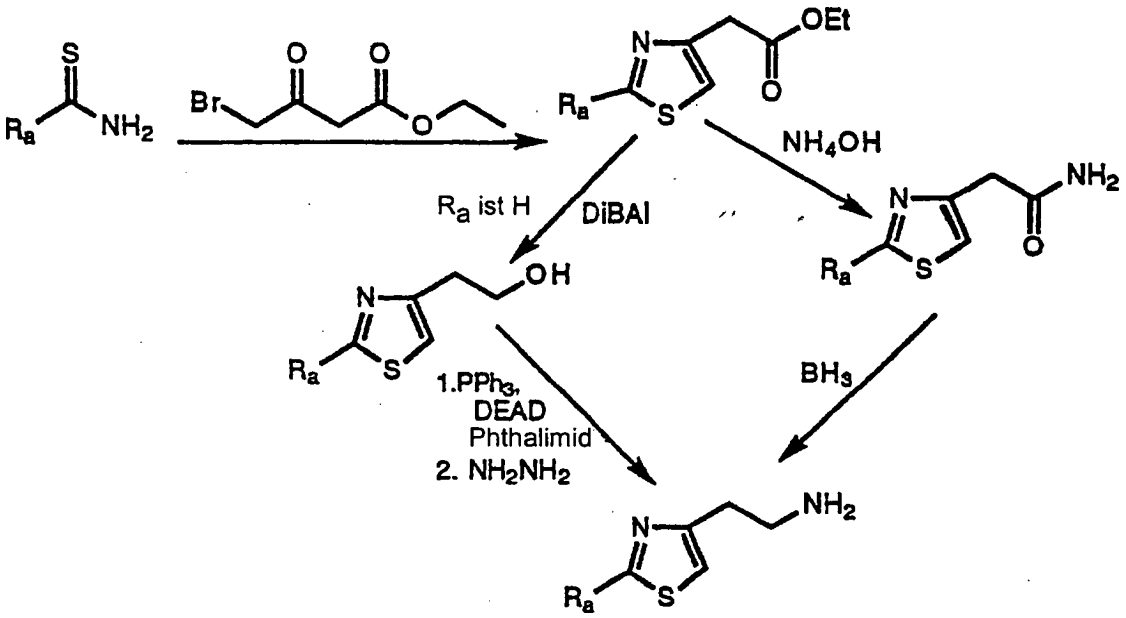
REAKTIONSSCHEMA F



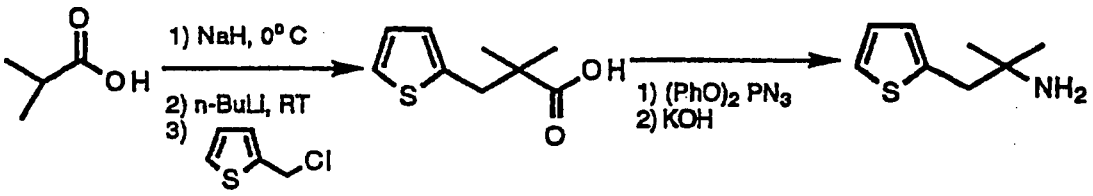
REAKTIONSSCHEMA G



REAKTIONSSCHEMA H



REAKTIONSSCHEMA I



[0076] Die Reaktionssequenz des vorstehenden Schemas I ist im US-Patent Nr. 4,321,398 beschrieben, wobei die entsprechende Information hierin durch Bezugnahme aufgenommen ist.

BEISPIEL B

Herstellung von 1-(Thiophen-3-yl)ethylamin

[0077] 3-Thiophencarboxaldehyd (1 mMol), Nitromethan (1,5 mMol) und beta-Alanin (0,1 mMol) in Butanol werden 6 Stunden umgesetzt, um 3-Nitrovinylen-thiophen zu erhalten, welches mit Lithiumaluminumhydrid (2,5 mMol) reduziert wird, um das gewünschte Produktamin zu erhalten.

[0078] 3-Substituierte Thienylalkylamine werden durch Ersetzen der 3-substituierten Thiophene, wie 3-Chlorthiophen, als Thiophenausgangsmaterialien im vorstehenden Beispiel B hergestellt.

BEISPIEL C

Herstellung von trans-2-(Thiophen-2-yl)cyclohex-4-enylamin

[0079] Ein Gemisch aus 1,3-Butadien (5 ml) und 2-Nitrovinylenthiophen (7 g) in Toluol wird bei 140°C über Nacht in einem geschlossenen Rohr erhitzt. Das entstehende Nitrocyclohexen wird hydriert (~35 psi H_2) (5% Pd/C MeOH) und mit Lithiumaluminumhydrid (2,5 g) behandelt. Das racemische trans-2-(Thiophen-2-yl)-cyclohexylamin wird durch Standardaufarbeitung gewonnen.

BEISPIEL D

Allgemeine Herstellung von 2-substituierten Thiazolaminen

[0080] Benzoylchlorid und Aminoethylcyanid werden umgesetzt, um N-Benzoylaminoethylcyanin zu erhalten, welches mit Schwefelwasserstoff in Ammoniak umgesetzt wird, um das Thioamid zu erhalten, welches mit einem geeigneten α-Halogenketon umgesetzt wird, um das gewünschte Thiazol zu erhalten. Die Behandlung mit 5 N Chlorwasserstoffsäure entfernt die schützende Benzoylgruppe, um das gewünschte Aminprodukt zu erhalten.

BEISPIEL E

Allgemeine Herstellung von 4-substituierten Thiazolylaminen

[0081] Eine bevorzugte Synthese für 2-(2'-Methyl-4'-thiazolyl)ethylamin besteht in der Umsetzung von Thioacetamid mit Ethylmonobromacetoacetat, um einen Thiazolester zu erhalten, welcher vorzugsweise mit Natriumborhydrid reduziert wird, um den Alkohol zu ergeben, welcher in das Amin umgewandelt wird. Ein bevorzugtes Mittel zum Amin umfaßt die Behandlung mit (i) Diethylazodicarboxylat, Triphenylphospin und Phthalimid und (2) Hydrazinhydrat.

[0082] Die Herstellung von 4-substituierten Thiazolaminen kann auch unter Verwendung des vorstehenden Reaktionsschemas durch Umsetzen eines substituierten Thioamids mit Ethylmonobromacetoacetat ausgeführt werden. Die Umwandlung des entstehenden Thiazolylesters in das Amid wird mit wäßrigem Ammoniak bewirkt und das Amin wird durch Reduktion mit Boran ausgebildet. Eine beispielhafte Herstellung von 2-(1,1-Dimethyl-1'-thiophenyl)ethylamin ist im US-Patent Nr. 4,321,398 beschrieben.

[0083] Diastereomere Gemische von Verbindungen oder Zwischenverbindungen, welche in den vorstehenden Reaktionsschemata A–I erhalten wurden, können durch bekannte Verfahren in einzelne racemische oder

optisch aktive Enantiomere aufgetrennt werden; beispielsweise durch Chromatographie, fraktionierte Destillation oder fraktionierte Kristallisation von d- oder l-(Tartarat-, Dibenzoyltartarat-, Mandelat- oder Camphersulfonat)-salzen.

BEISPIEL E

Herstellung von (+) und (–) trans-2-(Thiophen-2-yl)cyclohex-4-enylamin

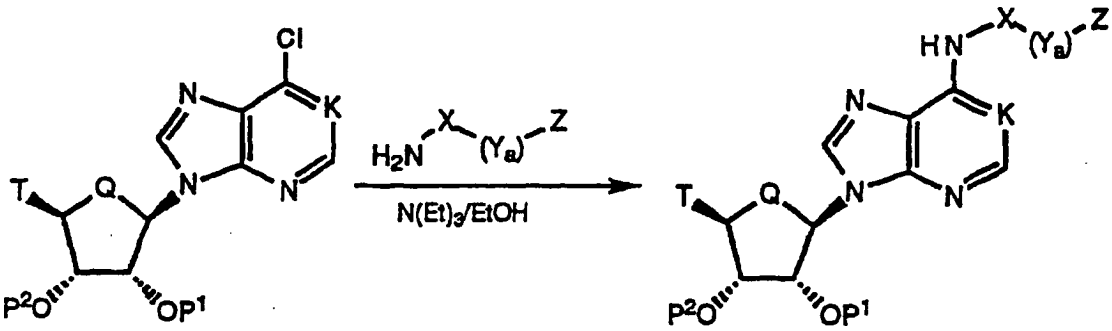
[0084] (S)-(+)-Mandelsäure (0,55 Äquv.) wird zu einer Isopropanollösung des racemischen Amins (3,4 g), hergestellt im Beispiel C, zugesetzt. Der Niederschlag wird aus Isopropanol umkristallisiert, um 1,78 g Salz zu liefern ($[\alpha]_D$RT = +4,13 (c = 1,3, MeOH)). Die Amine werden durch Extrahieren der neutralisierten Salze (gesättigtes $NaHCO_3$) mit CH_2Cl_2, Trocknen (Na_2SO_4) und Einengen isoliert, um die teilweise aufgetrennten freien Amine zu erhalten.

[0085] Ungefähr 1 g des linksdrehenden Amins ($[\alpha]_D$RT = –25,8 (c = 1,54, MeOH)) wird mit 2 g l-(–)-Dibenzoylweinsäure in Methanol behandelt und das entstehende Salz wird aufgearbeitet, um 0,64 g des linksdrehenden Amins zu erhalten ($[\alpha]_D$RT = –28,8 (c = 1,65, MeOH)). Die Hochfeld-NMR-Analyse des MPTA-Amids des linksdrehenden Amins zeigte einen > 96% enantiomeren Überschuß.

[0086] Ungefähr 1,6 g des angereicherten rechtsdrehenden Amingemisches werden mit 3,2 g d(+)-Dibenzoyltartarsäure in Methanol behandelt. Nach der Aufarbeitung werden 0,87 g des rechtsdrehenden Amins erhalten ($[\alpha]_D$RT = +25,8 (c = 1,67, MeOH)).

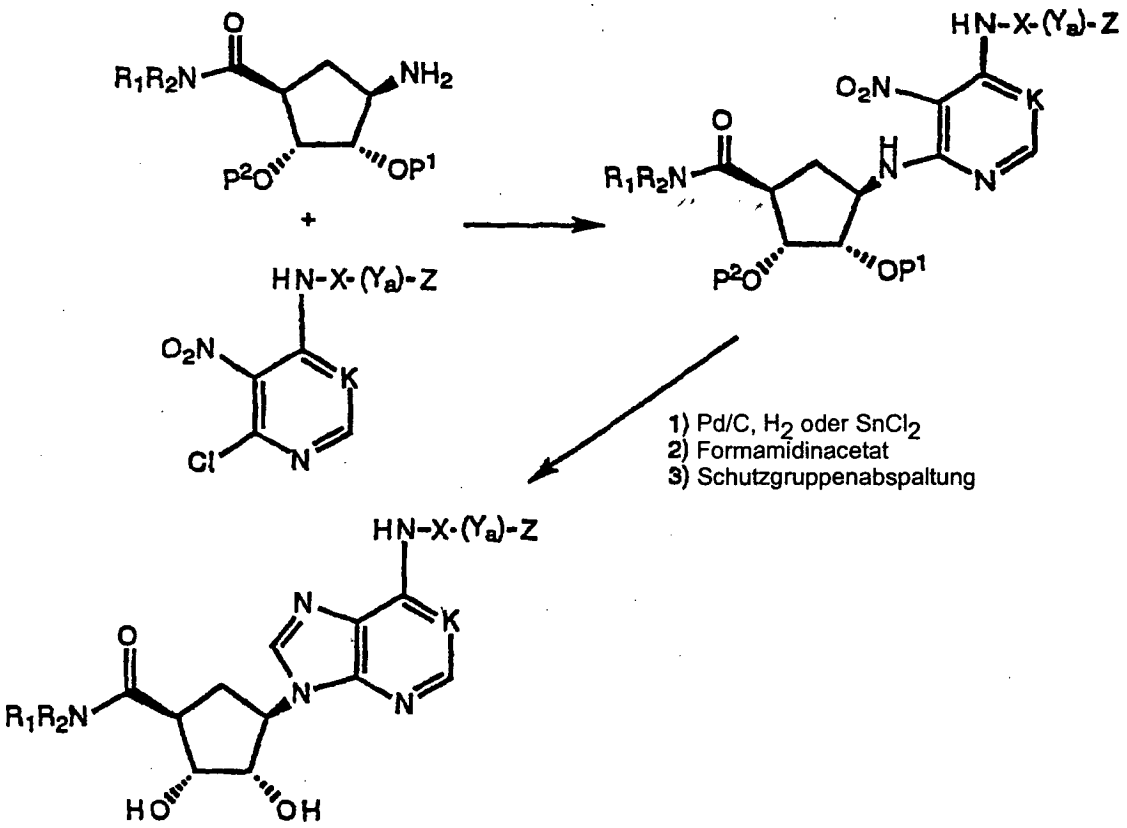
[0087] Die N6-heterocyclisch substituierten Adenosine und carbocyclischen Adenosine der Erfindung können durch Umsetzen von 6-Chlorpurinribosid oder den Produkten der Reaktionsschemata A oder B mit verschiedenen heterocyclischen Aminen gemäß dem nachstehend im Reaktionsschema J gezeigten Syntheseweg ausgebildet werden, worin K, P, Q und T wie zuvor definiert sind.

REAKTIONSSCHEMA J



[0088] Die N6-heterocyclisch substituierten N'-Alkyl-deazaaristeromycine der Erfindung können wie im Reaktionsschema K gezeigt, hergestellt werden.

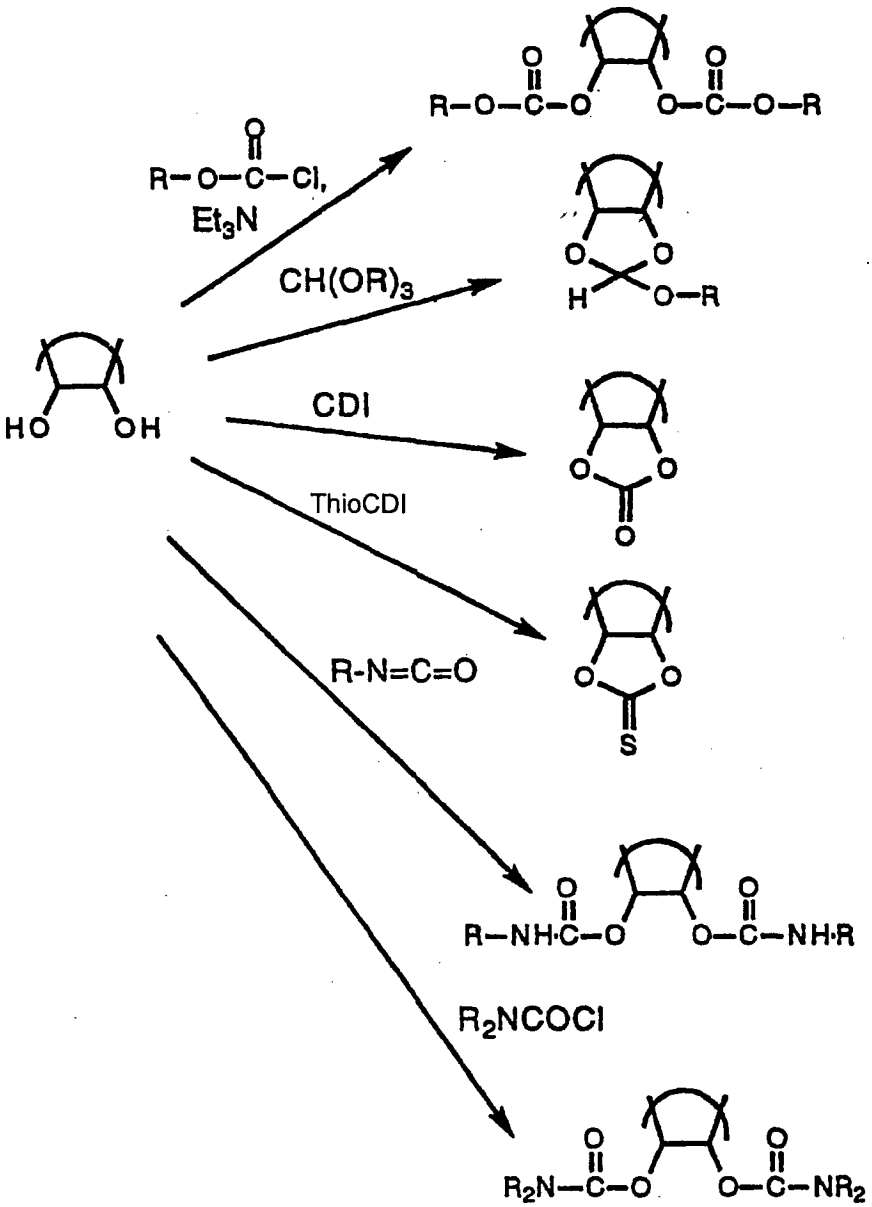
REAKTIONSSCHEMA K



[0089] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, welche als Prodrugs wirken können, umfassen jene Verbindungen, worin die Hydroxylgruppen auf der Ribose oder dem Cyclopentanring mit den Gruppen R' und R", wie sie vorstehend für Formel I definiert sind, substituiert sind.

[0090] Diese können durch bekannte Verfahren hergestellt werden und sind durch die im nachstehenden Reaktionsschema L gezeigten Herstellungen veranschaulicht.

REAKTIONSSCHEMA L



[0091] Die Behandlung der Dihydroxyverbindungen mit einem Chlorformiatester in Gegenwart einer organischen Base, beispielsweise Triethylamin, wird das entsprechende Biscarbonat ergeben. Das Alkoxymethylenacetal kann durch Behandlung mit dem entsprechenden Orthoester in Gegenwart einer katalytischen Menge von p-Toluolsulfonsäure hergestellt werden. Das Carbonat ist durch Behandlung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol erhältlich und das Thiocarbonat durch Behandlung mit Thiocarbonyldiimidizol. Die Alkyl- und Dialkylcarbamoylderivate können durch Behandlung mit dem entsprechenden Alkylisocyanat bzw. Dialkylcarbamoylchlorid in Gegenwart einer organischen Base hergestellt werden.

[0092] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, worin K für N→O steht, d. s. die N-Oxide, können durch Oxidation des entsprechenden Adenosins oder des entsprechenden carbocyclischen Adenosins durch bekannte Verfahren, beispielsweise durch Behandlung mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure hergestellt werden.

[0093] Die 2'-O-Alkyl-Derivate können durch bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Reaktion des geeigneten Heterocyclylamins mit 6-Chlor-9-(2'-O-methyl-β-D-ribofuranosyl)-9H-purin.

[0094] Funktionelle Gruppen von Ausgangsverbindungen und Zwischenverbindungen, welche zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung verwendet werden, können durch in der Technik bekannte herkömmliche Schutzgruppen geschützt werden. Herkömmliche Schutzgruppen für amino- und hydroxylfunktionelle Gruppen sind beispielsweise in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York (1984), beschrieben.

[0095] Hydroxylgruppen können als Ester, wie als Acylderivate, oder in der Form von Ethern geschützt werden. Hydroxylgruppen an benachbarten Kohlenstoffatomen können vorteilhafterweise in der Form von Ketalen oder Acetalen geschützt werden. In der Praxis werden die benachbarten 2'- und 3'-Hydroxylgruppen der Ausgangsverbindungen in den Reaktionschemata A und B zweckmäßigerweise durch Ausbilden der 2',3'-Isopropylidenderivate geschützt. Die freien Hydroxyle können beispielsweise durch saure Hydrolyse wieder hergestellt werden oder durch andere Solvolyse- oder Hydrogenolysereaktionen, die üblicherweise in der organischen Chemie verwendet werden.

[0096] Auf die Synthese folgend werden die Verbindungen der Erfindung typischerweise mittels Flüssigkeitschromatographie unter mittlerem Druck (MPLC), auf einem Chromatotron, durch radial beschleunigte Dünnschichtchromatographie, Flashchromatographie oder Säulenchromatographie über ein Silicagel oder eine Florsilmatrix, gefolgt von einer Kristallisation, gereinigt. Für die Verbindungen der Formel I, worin K für N steht, Q O bedeutet und T R_3O-CH_2 darstellt, umfassen typische Lösungsmittelsysteme Chloroform : Methanol, Ethylacetat : Hexan und Methylenchlorid : Methanol. Die Eluate können aus Methanol, Ethanol, Ethylacetat, Hexane oder Chloroform kristallisiert werden.

[0097] Für Verbindungen der Formel I, worin K für N steht, Q O bedeutet und T R_1R_2N-C=O darstellt, umfassen typische Lösungsmittelsysteme Chloroform : Methanol. Die Eluate können aus 50–100% Ethanol (wäßrig) kristallisiert werden.

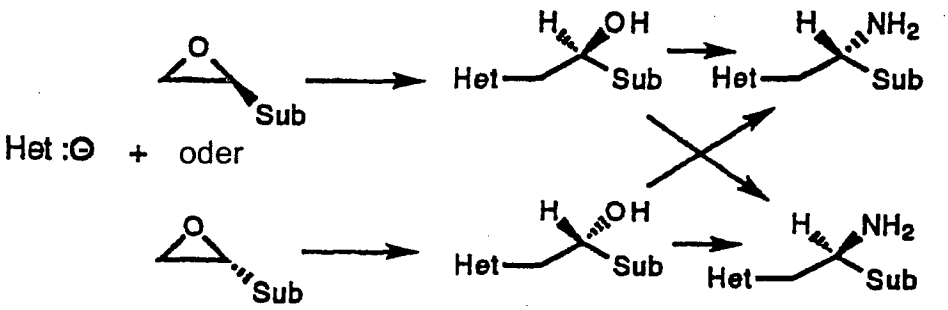
[0098] Für Verbindungen der Formel I, worin Q CH_2 bedeutet, K für N oder CH steht und T R_1R_2N-C=O darstellt, umfassen typische Lösungsmittelsysteme Methylenchlorid : Methanol. Die Eluate können aus Ethylacetat mit oder ohne Methanol, Ethanol oder Hexan kristallisiert werden.

[0099] Verbindungen, welche eine Neutralisation erfordern, können mit einer milden Base wie Natriumbicarbonat, gefolgt von einem Waschen mit Methylenchlorid und Salzwasser neutralisiert werden. Produkte, welche als Öle gereinigt werden, werden manchmal vor der abschließenden Kristallisation mit Hexan/Ethanol digeriert.

[0100] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von im wesentlichen optisch reinem 2-substituiertem-2-Amino-1-(heteroar-2- oder 3-yl)-ethanderivat. 2-(Heteroaryl)ethylamine und Alkyl- und Phenylderivate hievon wurden durch eine Vielzahl von Mitteln, einschließlich der Reduktion von 2-β-Nitrovinylheteroarylverbindungen hergestellt, welche aus den Heteroarylformaldehyden hergestellt wurden (siehe z. B. W. Foye und S. Tovivich, J. Pharm. Scien. 68(5), 591 (1979), S. Conde, et al., J. Med. Chem. 21(9), 978 (1978), M. Dressler und M. Joullie, J. Het. Chem. 7, 1257 (1970)); durch Reduktion von Cyanomethylheteroarylverbindungen (siehe z. B. B. Crowe und F. Nord, J. Org. Chem. 15, 81 (1950), J. McFarland und H. Howes, J. Med. Chem. 12, 1079 (1969)); durch Hoffman-Abbau von 2-(2-Thienyl)propylamid (siehe z. B. G. Barger and A. Easson, J. Chem. Soc. 1938, 2100); und Aminierung von 2-(2-Thienyl)ethylparatoluolsulfonaten, US-Pat. Nr. 4,128,561.

[0101] Das vorliegende Verfahren umfaßt das Umsetzen eines chiralen 2-substituierten Ethylenoxidderivats mit einem 2- oder 3-yl-Anion einer Heteroarylverbindung und das Umwandeln der in der genannten Reaktion ausgebildeten Hydroxygruppe durch stereospezifische Mittel in eine Aminogruppe. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist im nachstehenden Reaktionsschema M gezeigt.

REAKTIONSSCHEMA M



[0102] Wobei Sub eine Substituentengruppe am genannten chiralen Ethylenoxid darstellt und Het eine heterocyclische Gruppe bedeutet.

[0103] Ein Vorteil des Verfahrens der vorliegenden Erfindung gegenüber technikbekannten Verfahren zur

Herstellung von 2-substituierten-2-Amino-1-(heteroar-2- oder 3-yl)ethan-Derivaten ist die direkte Herstellung eines im wesentlichen optisch reinen Derivats im Gegensatz zu jener eines racemischen Gemisches, welches anschließend durch andere Verfahren aufgetrennt werden muß, um die optisch reinen Isomeren zu erhalten.

[0104] Eine bevorzugte Klasse des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist jene, worin die Heteroar-2- oder 3-yl-Gruppe eine substituierte oder unsubstituierte Thien-2- oder 3-yl- oder eine substituierte oder unsubstituierte Benzothiophen-2- oder 3-yl-Gruppe ist.

[0105] Eine stärker bevorzugte Klasse des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist jene, worin das genannte Anion durch Umsetzen eines substituierten oder unsubstituierten Thiophens oder Benzothiophens mit einem Wasserstoffsubstituenten in der 2- oder 3-Stellung mit einer organometallischen Base in einem aprotischen organischen Lösungsmittel ausgebildet wird.

[0106] Eine weitere stärker bevorzugte Klasse des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist jene, worin das genannte chirale 2-substituierte Ethylenoxid in der 2-Stellung durch eine Gruppe substituiert ist, welche von der Gruppe bestehend aus Alkyl, Aryl, Trihalomethyl und Benzyloxy ausgewählt ist.

[0107] Eine am stärksten bevorzugte Klasse des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist jene, worin die genannte organometallische Base ein Alkyllithium- oder Lithiumdiisopropylamid ist, das genannte aprotische organische Lösungsmittel Tetrahydrofuran, Ether, Hexan oder ein Gemisch dieser Lösungsmittel ist und das genannte chirale 2-substituierte Ethylenoxid ein 2-Alkylethylenoxidderivat ist.

[0108] Mittel zur stereospezifischen Umwandlung einer Hydroxygruppe in eine Aminogruppe sind in der Technik gut bekannt (siehe z. B. Mitsunobu, Synthesis 1981 (1), 1).

[0109] Es sollte offensichtlich sein, daß das (R)- oder (S)-2-substituierte-2-Hydroxy-1-heteroarylethanderivat wie vorstehend beschrieben direkt durch Verwendung des entsprechenden (S)- oder (R)-2-substituierten Ethylenoxidderivats als Ausgangsmaterial ausgebildet werden kann oder, sofern gewünscht oder erforderlich, ein entstehendes (R)- oder (S)-2-substituiertes-2-Hydroxy-1-heteroarylethan in das entsprechende (S)- bzw. (R)-2-substituierte-2-Hydroxy-1-heteroarylethanderivat durch in der Technik gut bekannte Mittel zur Invertierung der Konfiguration an der Hydroxygruppe umgewandelt werden könnte (siehe z. B. Mitsunobu, Synthesis 1981 (1), 1).

[0110] Eine spezifische Ausführungsform des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist jene, worin: (a) ein substituiertes oder unsubstituiertes Thiophen oder Benzothiophen mit einem Wasserstoffsubstituenten in der 2- oder 3-Stellung mit Butyllithium in einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Hexanen bei einer verringerten Temperatur, beispielsweise etwa –30°C, während einer ausreichenden Zeitspanne zur Ausbildung des Anions des genannten Thiophens oder Benzothiophens behandelt wird; (b) danach ein (S)- oder (R)-2-Alkylethylenoxid zugesetzt wird und das Gemisch bei einer höheren Temperatur, beispielsweise etwa 0°C, während einer ausreichenden Zeitspanne zur Ausbildung des entsprechenden (R)- oder (S)-2-Alkyl-2-hydroxy-1-thienyl- oder benzothiophenylethanderivats gehalten wird; und (c) danach die Hydroxygruppe des genannten Ethanderivats durch ein stereospezifisches Mittel in eine Aminogruppe übergeführt wird.

[0111] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist durch die nachstehenden Beispiele 50 bis 74 weiter veranschaulicht und erläutert.

[0112] Die Beispiele 1 bis 3 beschreiben die Herstellung von Precursorverbindungen, welche zur Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die nachstehend beschrieben sind, verwendet werden.

BEISPIEL 1

Herstellung von 6-Chlor-2',3'-dimethylmethylendioxy-N-5'-ethylcarboxamidoadenosin

Schritt 1: 2',3'-Dimethylmethylenderivat von 6-Chlorpurinribosid

[0113] 6-Chlorpurinribosid (31,5 g), Triethylorthoformiat (73 ml) und TsOH (19,8 g) werden in 600 ml Aceton während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung war das Reaktionsgemisch, es wird im Vakuum eingeengt, mit Ethylacetat vereinigt und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Salzwasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt, um das 2',3'-Dimethylmethylenderivat von 6-Chlorpurinribosid als weißen Feststoff zu erhalten.

Schritt 2: 6-Chlor-2',3'-dimethylmethylendioxyadenosin-5'-carbonsäure

[0114] Das Produkt aus Schritt 1 (10 g) wird einer Jones-Oxidation unterworfen, die Säure wird aus Ethylacetat mit 2,5% NaOH-Lösung extrahiert und der wäßrige Anteil wird mit Ethylacetat gewaschen und mit konzentrierter HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit H_2O und Salzwasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt, was die gewünschte 5'-Carbonsäure ergibt.

Schritt 3: 6-Chlor-2',3-dimethylmethylendioxy-N-5'-ethylcarboxamidoadenosin

[0115] Das Produkt aus Schritt 2 (5,7 g) wird mit BOP-Cl (Bis-(2-oxo-3-oxazoladinyl)phosphinchlorid) (4,26 g) und Triethylamin (2,33 ml) in 100 ml Methylenchlorid während 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Ethylamin (3,46 g) wird in die Lösung eingerührt, die während 2 Stunden bei Räumtemperatur gerührt wird. Der organische Anteil wird mit verdünnter HCl-Lösung, verdünnter NaOH, H_2O, Salzwasser gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4), um das Endprodukt als Schaum zu erhalten.

BEISPIEL 2

Herstellung von (+)-2S-[2α,3α-Dimethylmethylendioxy]-4β-[6-chlor-9-adenyl]cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid

Schritt 1: 5,6-Dimethylendioxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on

[0116] 5,6-Dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (23,5 g), (Aldrich) oder hergestellt nach dem Verfahren von Cermak und Vince, Nucleic Acid Chemistry, Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques, Teil Drei, Seite 26 (J. Wiley. 1986), wird in Aceton (150 ml), welches 2,2-Dimethoxypropan, (185 ml) und p-Toluolsulfonsäure (5,25 g) enthält, gelöst und das Gemisch wird während 10 Minuten zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit $NaHCO_3$ (9,3 g) behandelt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 gelöst, mit Salzwasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wird abgedampft, um ein Öl zu erhalten. Das Öl wird über SiO_2 chromatographiert (4 : 1, Ethylacetat-Hexan), um 17,0 g (63%) eines gelbbraunweißen Feststoffes zu erhalten (Fp 153–154°C).

Schritt 2: (+)-4β-Amino-2α,3α-dimethylendioxycyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid

(A) 5,6-Dimethylendioxy-2-azabicyclo(2.2.1]heptan-3-on (5 g), hergestellt in Schritt 1, wird mit Ethylamin (15 ml) bei 140°C während etwa 7 Stunden behandelt. Das entstehende Produkt wird durch Flashchromatographie gereinigt (CH_2Cl_2/CH_3OH/N,N-Dimethylethylamin, (90/7/3), um (±)4β-Amino-2α,3α-dimethylendioxycyclopentan-1β-ethylcarboxamid (5,8 g) zu liefern.
(B) Die Behandlung des racemischen Amins (13,1 g), hergestellt wie im Teil A beschrieben, mit D-Dibenzoylweinsäure (21,6 g) liefert 15,1 g eines enantiomerreinen Salzes, $[\alpha]_D$RT = +70,1 (C. 1,77, CH_3OH). Das Salz wird in 10%-iger wäßriger NaOH gelöst und die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Salzwasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt, um die optisch reine Verbindung zu liefern $[\alpha]_D$RT = +31,4 [C. 1,40, MeOH].

Schritt 3: 4-β-(3-Amino-4-chlor-2-pyrimidinylamino)-2,3-dimethylendioxycyclopentan-1β-N-ethyl-carboxamid

[0117] Die Kondensation von (+)4β-Amino-2α,3α-Dimethylendioxycyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid (2,10 g), hergestellt im Schritt 2, Teil B, mit 3-Amino-2,4-Dichlorpyridin (1,5 g) in n-Butanol (70 ml), welcher Triethylamin (3 ml) enthält, während etwa 14 Stunden am Rückfluß, gefolgt von der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum liefert ein Öl, welches in Ethylacetat gelöst und mit wäßrigem $NaHCO_3$ gewaschen wird. Der organische Extrakt wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt, um die optisch reine Verbindung zu erhalten. $[\alpha]_D$RT = +15,8 (C. 41,48, CH_3OH).

[0118] Schritt 4: (+)-4β-(3-Amino-4-chlor-2-pyrimidinylamino)-2α,3α-dimethylendioxycyclopentan (2,10 g), Formamidinacetat (1,85 g) in Methoxyethanol (2 ml) und Dioxan (80 ml) werden bei 70°C während etwa 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, welches mit wäßrigem $NaHCO_3$ und Salzwasser gewaschen wird, der organische Extrakt wird über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch Flashsäulenchromatographie gereinigt (Methylenchlorid/Methanol 95 : 5), um das reine (+)-[2α,3α-Dimethylmethylendioxy]-4β-[6-chlor-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid (1,45 g) zu liefern.

[0119] In alternativer Weise können reine 2α,3α-zweifach geschützte-Dioxy-4β-6-substituierte-9-adenyl-cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-Derivate durch das im Beispiel 3 veranschaulichte Reaktionsschema hergestellt werden.

BEISPIEL 3

Herstellung von 2S-[2α,3α-Cyclohexylidendioxy]-4β-[N6-(2-thienethan-2-yl)-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid

Schritt 1: 4β-Ethylen-2α,3α-[cyclohexylidendioxy]cyclopentanon

[0120] (–)-2α,3α-[Cyclohexylidendioxy]-4-cyclopentenon, (2,95 g), hergestellt nach dem Verfahren von Borchardt et al., J. Org. Chem. 1987, 52, 5457, wird als Lösung in THF (5 ml) zu einem Gemisch aus Vinylmagnesiumbromid (15,2 mMol) und CuI (15,2 mMol) in THF (100 ml) zugesetzt. Dieses Gemisch wird bei –78°C unter einer inerten Atmosphäre während etwa 2 Stunden gehalten, auf 0°C erwärmt und mit gesättigtem wäßrigem NH_4Cl versetzt. Die organische Phase wird mit Salzwasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt, um ein gelbes Öl zu hinterlassen, welches durch Flashchromatographie gereinigt wird (Methylenchlorid, 100%), um 2,9 g der gewünschten Verbindung als Öl zu erhalten.

Schritt 2: 4β-Ethylen-1-β-hydroxy-2α,3α-[cyclohexylidendioxy]cyclopentan

[0121] 3,95 ml einer 1 M Lösung von Diisobutylaluminumhydrid in Tetrahydrofuran wird zu einer Lösung von THF (75 ml) und dem im Schritt 1 hergestellten Keton (0,73 g) zugesetzt, welche auf –78°C gekühlt wurde. Das Gemisch wird während etwa 2,5 Stunden auf –40°C erwärmt, mit 2 N NaOH (5 ml) behandelt, auf Raumtemperatur erwärmt und während etwa 1,5 Stunden gerührt. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzwasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt, um ein gelbes Öl zu ergeben, welches durch Flashsäulenchromatographie gereinigt wird (Methylenchlorid/Methanol, 95 : 5), um 0,65 g reines Produkt als viskoses Öl zu erhalten.

Schritt 3: 4β-Ethylen-1β-triflormethansulfonyl-2,3-[cyclohexylidendioxy]cyclopentan

[0122] Eine Lösung von 4β-Ethylen-1β-hydroxy-2α,3α-[cyclohexylidendioxy]-cyclopentan (0,65 g) in Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (0,24 ml) wird zu einer gerührten Lösung von Trifluormethylsulfonylanhydrid (0,49 ml) in Methylenchlorid (25 ml) bei 0°C unter Argon zugesetzt. Nach etwa 20 Minuten wird Salzwasser zum Reaktionsgemisch zugesetzt, die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, um das gewünschte Produkt als oranges Öl zu erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Schritt 4: 1-β-Ethylen-[2α,3α-cyclohexylidendioxy]-4-β-[N6-(2-thienylethan-2-yl)-9-adenyl]cyclopentan

[0123] Eine Lösung von N6-Thiophenylethylpurin (2,13 g), NaH (50% Öldispersion, 0,35 g) und 18-Krone-6 (0,15 g) in DMF (60 ml) wird zu einer Lösung von 4β-Ethylen-1β-trifluormethylsulfonyl-2α,3α-[cyclohexylidendioxy]cyclopentan, hergestellt in Schritt 4, in DMF (2 ml) bei 0°C zugesetzt. Das Gemisch wird während etwa 8 Stunden bei 0°C gerührt, mit gesättigtem NH_4Cl versetzt, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Ethylacetat (100 ml) und Salzwasser vereinigt. Die organische Schicht wird über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt (Methylenchlorid/Methanol (99 : 1)), um 0,85 g reines Produkt zu erhalten.

Schritt 5: 2S[2α,3α-Cyclohexylidendioxy]-4β-[N6-(2-thienylethan-2-yl)-9-adenyl]cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid

[0124] Eine Lösung von 1β-Ethylen-[2α,3α-cyclohexylidendioxy]-4-β-[N6-(2-thienylethan-2-yl)-9-adenyl]cyclopentan (0,32 g) in 2 ml Benzol wird zu einer Benzollösung von Kaliumpermanganat (0,29 g) und 18-Krone-6 (0,016 g) bei 0°C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur während etwa 6 Stunden gehalten, 5% wäßrige NaOH (15 ml) wird zugesetzt und die wäßrige Phase wird durch Celite® filtriert und mit 1 N HCl auf pH 5 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt, um 0,1 g [2α,3α-Cyclohexylidendioxy]-4β-[N6-(2-thienylethan-2-yl)-9-adenyl]cyclopentan-1-β-carboxylat als gelbes Öl zu ergeben, welches in Methylenchlorid (4 ml) gelöst wird, das Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (0,044 g) enthält. Ethylamin (0,4 ml) wird dem Gemisch zugesetzt, welches bei Raumtemperatur während etwa 18 Stunden rühren gelassen wird, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt

und das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol 98 : 2) gereinigt, um 0,077 g reines Produkt zu erhalten.

BEISPIEL 4

Herstellung von N6-[trans-2-(Thiophen-2-yl)cyclohex-4-en-yl]adenosin

[0125] Trans-2-(2'-thiophenyl)-cyclohex-4-enylamin (0,3 g), hergestellt gemäß dem vorstehend im Beispiel C beschriebenen Verfahren, 6-Chlorpurinribosid (0,28 g) und Triethylamin (0,27 ml) in 20 ml Ethanol werden über Nacht unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird durch MPLC (Chloroform : Methanol; 95 : 5) gereinigt, gefolgt von einem Trocknen im Vakuum bei ungefähr 80°C, um das Endprodukt als Feststoff zu erhalten, F. p. 105–110°C; Elementaranalyse, $C_{20}H_{23}N_5O_4S$.

BEISPIEL 5

Herstellung von N6-(trans-2-(Thiophen-2-yl)cyclohex-4-en-1-yl]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid

[0126] Schritt 1: (+)Trans-2-(thiophen-2-yl)cyclohex-4-enylamin und das 2',3'-Dimethylmethylendioxy-Derivat von 6-Cl-NECA werden unter den im Beispiel 4 beschriebenen Bedingungen umgesetzt, um das 2',3'-Dimethylmethylendioxy-Derivat des Endprodukts zu erhalten.

[0127] Schritt 2: Das 2',3'-Dimethylmethylendioxy-Derivat des gewünschten Produktes wird mit Trifluoressigsäure/Wasser (90/10) während 30 Minuten bei Raumtemperatur vermischt, es wird durch langsames Leeren des Gemisches in eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und es wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Schicht wird mit Methylenchlorid extrahiert und die organischen Schichten werden vereinigt, mit Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert und die filtrierte klare Lösung wird eingedampft. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (Methylenchlorid : Methanol 9 : 1) gereinigt, um nach Trocknen im Vakuum das Endprodukt als weißen glasartigen Schaum zu erhalten, F. p. 112–117°C; $C_{22}H_{26}N_6O_4S$.

BEISPIEL 6

Herstellung von (–)-[2S-[2α,3α-Dihydroxy-4-β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino]-9-adenyl]cyclopentan]-1-β-N-ethylcarboxamid

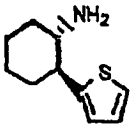
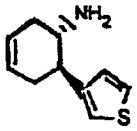
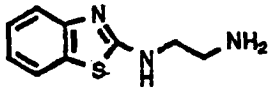
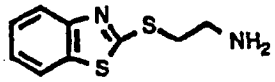
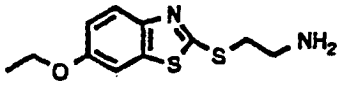
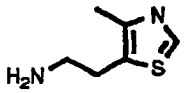
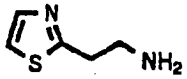
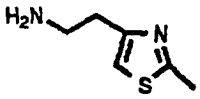
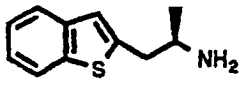
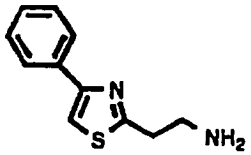
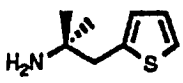
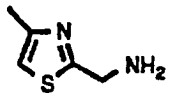
[0128] Schritt 1: Optisch reines (+)-[2S-[2α,3α-Dimethyl-methylendioxy]-4-β-(6-chlor-9-adenyl)]cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid, hergestellt wie im Beispiel 2 beschrieben, und 2'R-(5-Chlorthien-2-yl)-2-propylamin, $[\alpha]_D$RT = –15,6 (C. 3,7, CH_3OH), hergestellt wie im Beispiel 4 beschrieben, werden wie im Beispiel 4 beschrieben vereinigt, um das 2,3-Dimethylmethylendioxy-Derivat des Endprodukts zu liefern.

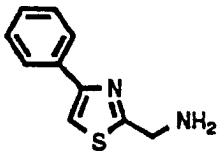
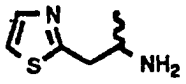
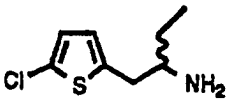
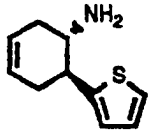
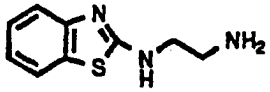
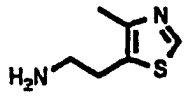
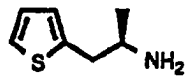
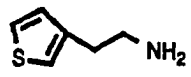
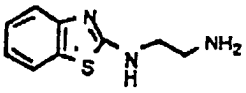
[0129] Schritt 2: Das Dimethylmethylendioxy-Derivat aus Schritt (1) wird in 5 ml 50%-iger wäßriger Ameisensäure während etwa 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird eingedampft, Toluol wird zum festen Rückstand zugesetzt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, mit Natriumbicarbonatlösung und Salzwasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, um nach Trocknen im Ofen über Nacht ein weißes festes Produkt (0,240 g) zu erhalten, F. p. 188–4°C; $C_{20}H_{25}N_6SO_3Cl$, $[\alpha]_D$RT = –86,49 (C. 5,5, MeOH).

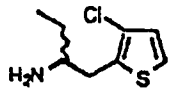
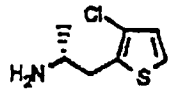
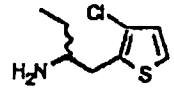
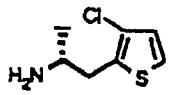
BEISPIELE 7–33

[0130] Gemäß den allgemeinen Verfahren der vorstehenden Beispiele 1 bis 6 wurden die in Tabelle I angeführten Verbindungen der Erfindung hergestellt. In den Beispielen 7 bis 21, 31 und 32 wurde das heterocyclische Amin mit kommerziell verfügbarem 6-Chlorpurinribosid umgesetzt. In den Beispielen 22 und 23 wurde das heterocyclische Amin mit N6-Chlor-5'-N-ethylcarboxamidoadenosin umgesetzt und in den Beispielen 24 bis 30, 32 und 33 wurde das heterocyclische Amin mit entweder (±) oder (+)-[2S-[2α,3α-Dimethyl-methylendioxy-4-β-(6-chlor-9-adenyl)-cyclopentan-1-β-N-ethylcarboxamid umgesetzt.

Tabelle I

Beispiel/ RXN Schema	Amin	Produkt	F.p./°C
7 (F)		N^6-[trans-2-(Thiophen-2-yl)-cyclohex-1-yl]adenosin	165-170
8 (F)		N^6-[trans-2-(Thiophen-3-yl)-cyclohex-4-en-1-yl]adenosin	99-105
9 (C)		N^6-[2-(2'-Aminobenzothiazolyl)ethyl]adenosin	218-219
10 (C)		N^6-[2-(2'-Thiobenzothiazolyl)ethyl]adenosin	149-150
11 (C)		N^6-[2-(6'-Ethoxyl-2'-thiobenzothiazolylethyl]adenosin	154-155
12 (H)		N^6-[2-(4'-Methylthiazol-5'-yl)ethyl]adenosin	202-203
13 (G)		N^6-[2-(2'-Thiazolyl)ethyl]-adenosin	181-183
14 (H)		N^6-[2-(2'-Methyl-4'-thiazolyl)ethyl]adenosin	116-118
15 (D)		N^6-[(R)-1-Methyl-2-(2'benzo-[b]thiophenyl)ethyl]adenosin[a]	133-134
16 (G)		N^6-[2-(4'-Phenyl-2'-thiazolyl)-ethyl]adenosin	124-126
17 (I)		N^6-[2-(1,1-Dimethyl-2'-thiophenyl)ethyl]adenosin	172-176
18 (G)		N^6-[2-(4'-Methyl-2'-thiazolyl)methyl]adenosin	104-105

19	(G)		N^6-[4-Phenyl-2-thiazolyl)-methyl]adenosin	137-139
20	(D)		N^6-[1-(Thiazol-2-yl)prop-2-yl]adenosin	99-106
21	(D)		N^6-[1-(5"-Chlorthien-2"-yl)-2-butyl]adenosine	135-136
22	(F^d)		N^6-[trans-2-(Thiophen-2-yl)-cyclohex-4-en-1-yl]adenosin-5-N-ethylcarboxamid[b]	108-112
23	(C^d)		N^6-[2-(2'-(Aminobenzothiazolyl)ethyl]adenosin-5-N-ethylcarboxamid	123-124
24	(H)		(±)-N^6-[2-(4"-Methyl-5"-thiazolyl)ethyl]-carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid	92-93
25	(G)		(±)-N^6-[2-(2"-Thiazolyl)-ethyl]-carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid	170
26			(-)-N^6-[(Thiophen-2"-yl)-ethan-2-yl]-carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid	185-187
27	(D)		(-)-N^6[(R)-1-(Thiophen-2-yl)-prop-2-yl]-carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid[c]	85-87
28	(E)		(±)-N^6-[1-(Thiophen-3-yl)-ethan-2-yl]-carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid	195-198
29	(C)		(±)-N^6-[2-(2'-Aminobenzothiazolyl)ethyl]-carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid	209-211

30 (D)		N^6-[1-Ethyl-2-(3-chlorthien-2-yl)ethyl]adenosin	137-139
31 (D)		N^6-[1-Methyl-2-(3-chlorthien-2-yl)ethyl]adenosin	137-139
32 (D)		(-)-[2S-[2α,3α-Dihydroxy-4β-[N^6-[2-(3-chlor-2-thienyl)-1-(R,S)-ethylethyl]amino]-9-adenyl]cyclopentan-1β-ethylcarboxamid	88-91
33		(-)-[2S-[2α,3α-Dihydroxy-4β-[N^6-[2-(3-chlor-2-thienyl)-1(R)-ethylethyl]amino]-9-adenyl]-cyclopentan-1β-ethylcarboxamid	95-96

[a]Optische Rotation des Alkoholprecursors des Amins: $[\alpha]^{RT}$ = +14,9° (C. 1,27, CH_3OH)
[b]optische Rotation des Amins: $[\alpha]^{RT}$ = +25,8° (C. 1,67, CH_3OH)
[c]optische Rotation: $[\alpha]^{RT}$ = –15,6° (C. 3,04, CH_3OH)
[d]Amin, umgesetzt mit dem 2',3'-Isopropyliden-Derivat von N^6-Chlor-5'-N-ethylcarboxamidadenosin; Abspaltung der Schutzgruppen nach dem Verfahren aus Beispiel 11.

BEISPIEL 34

Herstellung von (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]-cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-N^1-oxid

[0131] Eine Lösung von 2S-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]-cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid (0,25 g) und Eisessigsäure (20 ml) in 30% Wasserstoffperoxid (1 l) wird während 4 Tagen bei Raumtemperatur gerührt und das Gemisch wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt, wobei mit 20% Methanol in Ethylacetat eluiert wird, gefolgt von einem Rühren mit heißem Methanol und einem Filtrieren, um das gewünschte Produkt zu erhalten, F. p. > 240°C.

BEISPIEL 35

Herstellung von (2S)-2α,3α-bis-Methoxycarbonyloxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid

[0132] Zu einer Lösung von (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid (0,56 g) und Triethylamin (0,5 ml) und 4-Dimethylaminopyridin (1 mg) in Tetrahydrofuran (25 ml) wird Methylchlorformiat (0,21 ml) zugesetzt und die Lösung wird bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat verdünnt, mit Salzwasser gewaschen und die organische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Hexan/Ethylacetat umkristallisiert, um das gewünschte Produkt zu erhalten, F. p. 74–76°C.

BEISPIEL 36

Herstellung von (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamidethoxymethylenacetal

[0133] Eine Lösung von (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid (0,14 g), Triethylorthoformiat (3 ml) und p-Toluolsulfonsäure (1 mg) wird

während etwa 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und die Lösung wird mit Salzwasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie gereinigt, wobei mit 5% Methanol in Methylenchlorid eluiert wird, gefolgt von einem Umkristallisieren aus Hexan/Ethylacetat, um das gewünschte Produkt zu erhalten, F. p. 67–70°C.

BEISPIEL 37

Herstellung von
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-(2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-2,3-carbonat

[0134] Eine Lösung von (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-(2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid (0,17 g) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,071 g) in Benzol (5 ml) wird während 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt, anschließend bei 60°C während etwa 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird mit Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt, wobei mit 5% Methanol in Methylenchlorid eluiert wird, gefolgt von einem Umkristallisieren aus Hexan/Ethylacetat, um das gewünschte Produkt zu erhalten, F. p. 87–89°C.

BEISPIEL 38

Herstellung von
(2S)-2α,3α-bis-Methylcarbamoyloxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid

[0135] Zu einer Lösung von (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid (0,16 g) in Tetrahydrofuran (5 ml) werden Methylisocyanat (0,05 ml) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1 Tropfen) zugesetzt. Die Lösung wird bei 50°C während etwa 2,5 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mit Salzwasser gewaschen. Die organische Lösung wird mit Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt, wobei mit 5% Methanol in Methylenchlorid eluiert wird, gefolgt von einer Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat, um das gewünschte Produkt zu erhalten, F. p. 97–99°C.

BEISPIEL 39

Herstellung von
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-2,3-thiocarbonat

[0136] Eine Lösung von (2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid (0,35 g) und Thiocarbonyldiimidazol (0,134 g) in Benzol (10 ml) wird bei 45°C während etwa 2 Stunden erhitzt. Die Lösung wird mit Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt, wobei mit 5% Methanol in Hexan eluiert wird, gefolgt von einer Kristallisation aus Hexan, um das gewünschte Produkt zu ergeben, F. p. 115–117°C.

BEISPIEL 40

Herstellung von N^6-[2-(3-Chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]-2'-O-methyladenosin

[0137] Eine Lösung von 6-Chlor-9-(2'-O-methyl-β-D-ribofuranosyl)-9H-purin (hergestellt wie in EP Veröffentlichungsnummer 0378518) (0,28 g), 2-(3-Chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethylamin (0,163 g) und Triethylamin (0,5 ml) in Ethanol (30 ml) wird während etwa 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt, wobei mit 10% Methanol in Methylenchlorid eluiert wird, gefolgt von einer Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat, um das gewünschte Produkt zu erhalten, F. p. 75–76°C.

BEISPIEL 41

Herstellung von N^6-[2-(5-Chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]-2'-O-methyladenosin

[0138] Unter Verwendung von im wesentlichen dem Verfahren aus Beispiel 40 wird das gewünschte Produkt, F. p. 84–85°C, aus 2-(5-Chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethylamin hergestellt.

BEISPIEL 42

Herstellung von N^6-[trans-5-(2-Thienyl)cyclohex-1-en-4-yl]-2'-O-methyladenosin

[0139] Unter Verwendung von im wesentlichen dem Verfahren aus Beispiel 40 wird das gewünschte Produkt, F. p. 86–89°C, aus trans-2-(2-Thienyl)cyclohex-4-enylamin hergestellt.

BEISPIEL 43

Herstellung von 1(R)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-methylethylamin

Schritt 1: Herstellung von 1(S)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-hydroxy-1-methylethan

[0140] Eine Lösung von 2-Chlorthiophen (8,17 g) in Tetrahydrofuran (80 ml) wird auf –30°C abgekühlt und 1,6 M n-Butyllithium in Hexanen (43,0 ml) wird zugetropft. Das Gemisch wird bei –30°C während etwa 1 Stunde gerührt, (S)-Propylenoxid (4,00 g) wird zugesetzt und das Gemisch wird auf 0°C erwärmt und bei dieser Temperatur während etwa 3 Stunden gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Ether verdünnt und die Schichten werden getrennt. Die organische Schicht wird mit Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Schritt 2: Herstellung von 1(R)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-methyl-1-phthalimidoethan

[0141] Zu einer Lösung von 1(S)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-hydroxy-1-methylethan (8,8 g), Triphenylphosphin (13,1 g) und Phthalimid (7,35 g) in Tetrahydrofuran (80 ml) wird Diethylazodicarboxylat (7,9 ml) zugetropft. Die Lösung wird während etwa 18 Stunden gerührt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt, wobei mit 20% Hexanen in Methylenchlorid eluiert wird, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Schritt 3: Herstellung von 1(R)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-methylethylamin

[0142] 1(R)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-methyl-1-phthalimidoethan (13,0 g) wird in Ethanol (75 ml) gelöst und Hydrazinhydrat (2,5 ml) wird zugesetzt und das Gemisch wird während etwa 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, der Feststoff wird durch Filtration entfernt und das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und diese Lösung wird mit 5 N wäßriger Chlorwasserstoffsäure gerührt. Die Schichten werden getrennt und die wäßrige Schicht wird mit 10%-iger Natriumhydroxidlösung auf pH > 10 eingestellt, anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wird mit Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, um das gewünschte Produkt zu erhalten, $[\alpha]_D$ = –22,96°C (c = 11,5, Methanol).

BEISPIEL 44

Herstellung von 1(R)-2-(2-Thienyl)-1-methylethylamin

Schritt 1: Herstellung von 1(S)-2-(2-Thienyl)-1-hydroxy-1-methylethan

[0143] Unter Verwendung von im wesentlichen dem Verfahren aus Beispiel 50, Schritt 1, wird das gewünschte Produkt aus Thiophen hergestellt.

Schritt 2: Herstellung von 1(R)-2-(2-Thienyl)-1-methyl-1-phthalimidoethan

[0144] Unter Verwendung von im wesentlichen dem Verfahren aus Beispiel 50, Schritt 2, wird das gewünschte Produkt aus 1(S)-2-(2-Thienyl)-1-hydroxy-1-methylethan hergestellt.

Schritt 3: Herstellung von 1(R)-2-(2-Thienyl)-1-methylethylamin

[0145] Unter Verwendung von im wesentlichen dem Verfahren aus Beispiel 50, Schritt 3, wird das gewünschte Produkt $[\alpha]_D$ = –15,6° (c = 1, Methanol) aus 1(R)-2-(2-Thienyl)-1-methyl-1-phthalimidoethan hergestellt.

BEISPIEL 45

Herstellung von 1(S)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-methylethylamin

Schritt 1: Herstellung von 1(S)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-hydroxy-1-methylethan

[0146] Zu einer gerührten Lösung von 1(S)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-hydroxy-1-methylethan (5,70 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) werden Triphenylphosphin (5,34 g) und Benzoesäure (2,49 g) zugesetzt. Diethylazodicarboxylat (3,22 ml) wird zugetropft und das Gemisch wird bei Raumtemperatur während etwa 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt, wobei mit 30% Hexanen in Methylenchlorid eluiert wird, um (R)-3-(5-Chlor-2-thienyl)-2-propylbenzoat zu erhalten. Der Ester (3,91 g) wird in Dioxan (50 ml) gelöst und 20%-iges wäßriges Natriumhydroxid (15 ml) wird zugesetzt. Das Gemisch wird während 3 Stunden bei 55°C erhitzt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) aufgenommen und die organische Schicht wird mit Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeengt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Schritt 2: Herstellung von 1(S)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-methylethylamin

[0147] Unter Verwendung von im wesentlichen dem Verfahren aus Beispiel 50, den Schritten 2 und 3, wird das gewünschte Produkt, α_D = +21,71° (c = 1,1, Methanol) aus 1(S)-2-(5-Chlor-2-thienyl)-1-hydroxy-1-methylethan hergestellt.

[0148] Unter Verwendung von im wesentlichen den Verfahren aus den Beispielen 43, 44 und 45 werden die folgenden Verbindungen aus geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt.

BEISPIEL 46

1(R)-2-(Benzothiophen-2-yl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 47

1(S)-2-(2-Thienyl)-1-methylethylamin, α_D = 15,5° (c = 1, Methanol)

BEISPIEL 48

1(R)-2-(3-Brom-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 49

1(R)-2-[5-(2-Pyridyl)-2-thienyl]-1-methylethylamin

BEISPIEL 50

1(R)-2-[5-(2-Thienyl)-2-thienyl]-1-methylethylamin

BEISPIEL 51

1(R)-2-(5-Phenyl-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 52

1(R)-2-(5-Methoxy-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 53

1(R)-2-(5-Methyl-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 54

1(R)-2-(5-Brom-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 55

1(R)-2-(5-Iod-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 56

1(R)-2-(5-Methylthio-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 57

1(R)-2-(5-Methylsulfonyl-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 58

1(R)-2-(5-Ethyl-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 59

1(R)-2-(5-n-Heptyl-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 60

1(R)-2-(3-Methyl-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 61

1(R)-2-(4-Methyl-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 62

1(R)-2-(3-Chlor-2-thienyl)-1-methylethylamin, $[\alpha]_D$ = –6,1° (c = 1, Methanol)

BEISPIEL 63

1(R)-2-(4-Chlor-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 64

1(R)-2-(3-Chlor-5-phenyl-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 65

1(R)-2-(5-Brom-2-chloro-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 66

1(R)-2-(4-Methyl-5-chlor-2-thienyl)-1-methylethylamin

BEISPIEL 67

1(R)-2-(2,5-Dichlor-3-thienyl)-1-methylethylamin

[0149] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind zur Vermeidung oder Verringerung einer Verletzung des Myokards infolge einer Myokardischämie nützlich; und sie wirken auch als antilipolytische Mittel, welche zur Verringerung von Lipidgehalten, Triglyceridgehalten oder Cholesteringehalten bei der Behandlung von Hyperlipidämie oder Hypercholesterinämie nützlich sind.

[0150] Die Verbindungen im Rahmen dieser Erfindung zeigen eine Aktivität in Standard-A_1/A_2-Rezeptorbindungsassays zur Bestimmung der Adenosinrezeptor-Agonisten-Aktivität bei Säugetieren. Beispielhafte Testverfahren, welche zur Bestimmung der Rezeptorbindungsaffinität von Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich sind, sind nachstehend beschrieben.

A. IN VITRO ADENOSINREZEPTOR-BINDUNGSAFFINITÄTSBESTIMMUNG

[0151] Die A_1-Rezeptor-Bindungsaffinität wurde durch Verdrängungsassay, basierend auf der Ligandenverdrängung von ^{3}H-CHA (Cyclohexyladenosin) [Research Biochemicals Inc., Natick, Mass.] aus dem Rezeptor unter Verwendung einer Membranpräparation von Gesamtrattenhirn nach dem Verfahren von R. F. Bruns et al., Mol. Pharmacol., 29: 331 (1986), bestimmt. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 1 mM Theophyllin bewertet.

[0152] Die A_2-Rezeptor-Bindungsaffinität wurde durch ein ähnliches Assayverfahren ermittelt, basierend auf der Ligandenverdrängung von ^{3}H-CGS 21680, einem bekannten A_2-Rezeptor-spezifischen Adenosinagonisten, aus dem Rezeptor, wobei Membrane aus dem Rattengehirnstriatum verwendet wurden. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 20 µm 2-Chloradenosin bewertet.

[0153] Die Assays wurden in Glasteströhrchen in Duplikaten bei 25°C durchgeführt. Nach der Zugabe der Membranen wurden die Röhrchen gewirbelt und bei 25°C während 60 Minuten (A_1-Assay) oder 90 Minuten (A_2-Assay) auf einem Rotationsschüttler inkubiert. Die Assayröhrchen wurden bis zur Hälfte der Inkubation gewirbelt und abermals nahe dem Ende. Die Assays wurden durch eine Schnellfiltration durch 2,4 cm GF/B-Filter unter Verwendung eines Brandel Cell Harvestor beendet. Die Teströhrchen wurden dreimal mit kaltem 50 mM tris-HCl (pH 7,7 oder 7,4) gewaschen, wobei die Filtration innerhalb von 15 Sekunden beendet war. Die feuchten Filterkreise wurden in Glasszintillationsphiolen eingebracht, welche mit 10 ml Aquasol II (New England Nuclear) befüllt waren. Die Phiolen wurden über Nacht auf einem Rotationsschüttler geschüttelt und in einen Flüssigkeitsszintillationsanalysator für zweiminütige Zählvorgänge eingebracht. Die IC_{50}-Werte für die Rezep-

torbindung, d. i. die Konzentration, bei welcher eine Verbindung der Erfindung den radioaktiv markierten Standard verdrängte, wurden unter Verwendung eines Kurvenanpassungscomputerprogramms (RS/1, Bolt, Beranek and Newman, Boston, MA) erhalten.

B. BESTIMMUNG DER IN VITRO VASORELAXATION BEI ISOLIERTEN SCHWEINEHERZARTERIEN

[0154] Schweineherzarterien wurden von einem lokalen Schlachthaus erhalten, sorgsam seziert und von Fett, Blut und anhaftendem Gewebe gereinigt. Es wurden Ringe von ungefähr 2–3 mm Breite geschnitten und in mit Wasser ummantelte Gewebebäder (10 ml) übergeführt, welche mit warmem (37°C), oxygeniertem (O_2/CO_2 : 95%/5%) Krebs-Henseleit-Puffer befüllt waren und auf L-förmige Haken zwischen Edelstahlstäben und einem Kraftaufnehmer befestigt. Die Zusammensetzung des Krebs-Puffers ist wie folgt (mM): NaCl, 118; KCl, 4,7; $CaCl_2$, 2,5; $MgSO_4$, 1,2; KH_2PO_4, 1,2; $NaHCO_3$, 25,0; und Glucose, 10,0. Die Ringe wurden während 90 Minuten mit häufigem Austauschen des Puffers bei einer Ruhespannung von 5 g equilibriert. Um die optimale Spannungsentwicklung sicherzustellen, wurden die Arterienringe zweimal mit 36 mM KCl und einmal mit 10 µm PGF2α vorbereitet, bevor sie 3 µM PGF2α ausgesetzt wurden. Wenn die isometrische Spannung einen Gleichgewichtszustand erreicht hatte, wurden wachsende Dosen der Adenosinagonisten der Erfindung (üblicherweise 1 mM bis 100 µM, halblogarithmisch) zu den Bädern zugesetzt. Die mit 3 µM PGF2α erzielte Spannung wurde 100% gleichgesetzt; alle anderen werte wurden als Prozentsatz dieses Maximalwerts ausgedrückt. Die IC_{50}-Werte für die Relaxation, d. i. die Konzentration, bei welcher eine Verbindung der Erfindung eine 50%-ige Verringerung der Spannung verursachte, wurden unter Verwendung des vorstehend erwähnten linearen Kurvenanpassungs-Computerprogramms ermittelt.

C. BESTIMMUNGEN DES MITTLEREN ARTERIELLEN BLUTDRUCKS (MAP) UND DER HERZFREQUENZ (HR) IN VIVO BEI NORMOTENSIVEN ANÄSTHESIERTEN UND SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN

1. Anästhesierte Ratte

[0155] Normotensive Ratten wurden mit Natriumpentobarbitol (50 mg/kg, i. p.) anästhesiert und auf einen beheizten Operationstisch gelegt. Kanülen wurden in die Femoralarterie eingeführt und geädert ("veined"), um die Messung des arteriellen Drucks zu ermöglichen und die intravenöse Verabreichung der Testverbindungen zu erleichtern. Die Tiere wurden während 10 Minuten nach dem chirurgischen Eingriff equilibrieren gelassen. Der mittlere arterielle Druck wurde kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet und die Herzfrequenz wurde unter Verwendung des arteriellen Druckpulses zum Auslösen eines Kardiotachometers überwacht. Nachdem die Grundlinienparameter eingestellt und aufgezeichnet waren, wurden ansteigende Dosen (1, 3, 10, 30, 100, 300 und 1000 µg/kg) der zu testenden Verbindung der Erfindung intravenös verabreicht. Maximale Änderungen in den kardiovaskulären Parametern wurden nach jeder Dosis des Adenosinagonisten beobachtet. Es wurde nur eine Verbindung pro Ratte verabreicht. Die Potenz der Verbindungen zur Verringerung der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Drucks wurden durch Bestimmen der zur Verringerung der Herzfrequenz oder des arteriellen Drucks um 25% erforderlichen Dosis des Mittels (ED_{25}) bewertet.

2. Spontan hypertensive Ratten (SHR)

[0156] Die orale antihypertensive Wirksamkeit von Verbindungen der Erfindung wurde bei bei Bewußtsein befindlichen spontan hypertensiven Ratten untersucht. Die Ratten wurden mit Natriumpentabarbitol (50 mg/kg i. p.) anästhesiert. Ein Telemetriewandler wurde in das Rattenabdomen über einen Medianschnitt implantiert. Die Kanüle des Wandlers wurde in die Abdomenalaorta eingeführt, um eine direkte Messung des arteriellen Drucks in der bei Bewußtsein befindlichen SHR zu ermöglichen. Der Wandler wurde an der Abdomenwand gesichert. Nach der Genesung vom chirurgischen Eingriff (Minimum von sieben Tagen) wurde die SHR auf eine Empfängerplatte gestellt und der Wandler/Übermittler wurde aktiviert. Der systolische, der diastolische und der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz wurden während 1,5 Stunden bei der nicht unter Zwang stehenden, bei Bewußtsein befindlichen Ratte aufgezeichnet, um eine stabile Grundlinie zu etablieren. Jede Ratte erhielt dann eine Einzeldosis der zu testenden Verbindung der Erfindung oder des Trägers und die Änderungen im arteriellen Druck und in der Herzfrequenz wurden während 20 Stunden beobachtet und aufgezeichnet.

[0157] Die Tabelle II stellt die Ergebnisse der biologischen Aktivitätsbestimmungen für beispielhafte Verbindungen und für die Verbindung aus Beispiel 6, Schritt 1, welche im Rahmen der Erfindung liegt, dar.

TABELLE II

Bsp. Nr.	Adenosinrezeptor Bindungsaktivität IC_{50} (nM)		Vasorelaxation in Schweine-coronararterien/ IC_{50} (μM)	Blutdruck/Herzfrequenz				
				Anästhesierte Ratte			SHR*	
	A_1	A_2		MAP/ED25 (μg/kg)	HR/ED25 (μg/kg)	Dosis (mg/kg)	MAP/%	HR/%
4	1.66	55	0.73	13	19	5	28 (D)	20 (D)
5	4.26	91	0.068	-	-	-	-	-
6	2.69	12.88	0.021	-	-	1	18 (D)	7 (I)
6(1)	>1000	>1000	19.1	-	-	-	-	
7	3.5	28	4	6	18	5	45 (D)	22 (D)
8	5	138	-	10	23	-	-	-
9	4	1000	11.9	5	4	-	-	-
10	3.8	>1000	-	-	-	-	-	-
11	7.4	>1000	-	-	-	-	-	-
12	23	224	0.5	4	17	-	-	-
13	41	191	0.24	3	>10	-	-	-
14	79.4	>1000	-	-	-	-	-	-
15	4.07	1000	2.45	1.5	1.4	-	-	-
16	1.7	>1000	-	-	-	-	-	-
17	67.6	5248	18.77	-	-	-	-	-
18	166	52	0.46	2	>10	-	-	-
19	36	1000	0.75	-	-	-	-	-
20	3.98	158	-	-	-	-	-	-
21	0.09	14.8	-	-	-	-	-	-
22	2.69	29.5	0.1	-	-	-	-	-
23	0.32	891	4.4	6	7	-	-	-
24	>1000	>1000	-	6	>10	5	17 (D)	6 (I)
25	1258.3	355	0.64	-	-	-	-	-
26	87.1	63.1	0.082	4	>30	2.5	41 (D)	3 (I)
27	5.01	29.5	0.043	-	-	1	27 (D)	1 (I)
28	417	>1000	-	-	-	-	-	-
29	35.48	>1000	22	16	31	5	18 (D)	12 (D)
30	562	>1000	12.1	6	>10	-	-	-
31	0.03	8.9	-	-	-	-	-	-

TABELLE II (Forts.)

Bsp. Nr.	Adenosinrezeptor Bindungsaktivität IC_{50} (nM)		Vasorelaxation in Schweine-coronar-arterien/ IC_{50} (μM)	Blutdruck/Herzfrequenz				
				Anästhesierte Ratte			SHR*	
	A_1	A_2		MAP/ED25 (μg/kg)	HR/ED25 (μg/kg)	Dosis (mg/kg)	MAP/%	HR/%
32	0.049	45	-	-	-	-	-	-
34	1.6	23	0.072	-	-	-	-	-
35	1087	6351	3.3	-	-	-	-	-
36	8.8	43.4	0.493	-	-	-	-	-
37	16.2	110	0.45	-	-	-	-	-
38	5.7	55.5	0.47	-	-	-	-	-
39	3.98	46.8	-	-	-	-	-	-
40	9.3	68.8	.283	-	-	-	-	-
41	14.2	158	-	-	-	-	-	-
42	>1000	>10000	2.44	-	-	-	-	-
43	8428	>10000	7.83	-	-	-	-	-
44	55	331	0.316	-	-	-	-	-
45	6351	>10000	4.1	-	-	-	-	-
46	13.5	81	3.52	-	-	-	-	-
47	23	2818	5.7	-	-	-	-	-
48	8.35	1445	-	-	-	-	-	-
49	69	2884	9.81	-	-	-	-	-

*D kennzeichnet eine Verringerung; I kennzeichnet einen Anstieg

[0158] Wenn der Blutfluß zum Herzen während kurzer Zeitspannen (2 bis 5 Minuten) unterbrochen wird, gefolgt von einer Wiederherstellung des Blutflusses (Reperfusion), wird das Herz gegen die Entwicklung einer Verletzung geschützt, wenn der Blutfluß während längerer Zeitspannen (beispielsweise 30 Minuten) unterbrochen wird.

[0159] Die Verbindungen der Erfindung zeigen eine Aktivität bei Tests, die verwendet wurden, um die Fähigkeit der Verbindungen zur Imitation der kardioprotektiven Wirksamkeit einer Myokardpräkonditionierung zu ermitteln. Beispielhafte Testverfahren, welche zur Bestimmung der kardioprotektiven Wirksamkeit von Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich sind, sind nachstehend beschrieben.

BESTIMMUNG DER KARDIOPROTEKTIVEN WIRKSAMKEIT BEI RATTEN

1. Allgemeine chirurgische Vorbereitung

[0160] Erwachsene Sprague-Dawley-Ratten wurden mit Inactin (100 mg/kg i. p.) anästhesiert. Die Luftröhre wird intubiert und es wird eine positive Druckventilation über einen kleinen Tierrespirator bereitgestellt. Die Katheter werden in die Femoralvene und -arterie zur Verabreichung von zu untersuchenden Verbindungen der vorliegenden Erfindung bzw. zur Messung des Blutdruckes eingeführt. Es wird ein Schnitt auf der linken Seite des Brustkorbes über den Brustmuskeln vorgenommen und die Muskel werden zurückgezogen, um den vierten Zwischenrippenraum freizulegen. Der Brustkorb wird geöffnet und das Herz wird freigelegt. Ein Stück 4–0

Prolinschnur wird durch die Gefäßwand nahe der linken Hauptkoronararterie gelegt und sie wird verwendet, um den Blutfluß durch die Koronararterie durch Zuziehen eines Laufknotens zu unterdrücken. Eine gepulste Doppler-Durchflußsonde (eine Vorrichtung, welche den Blutdurchfluß mißt) wird auf die Oberfläche des Herzens plaziert, um zu bestätigen, daß die Coronararterie genau identifiziert wurde. Ein Katheter wird auch in das linke Ventrikel eingebracht, um die Funktion des linken Ventrikels während des Experiments zu überwachen.

2. Präkonditionierung und Testverfahren

[0161] Zur Präkonditionierung des Herzens wird die Koronararterie während einer Zeitspanne von zwei Minuten verschlossen (der Durchfluß wird unterbrochen). Der Laufknoten wird anschließend gelockert, um den Durchfluß (Reperfusion) während einer Spanne von drei Minuten wiederherzustellen. Dieses Verfahren des Verschließens/der Reperfusion wird zweimal wiederholt. Fünf Minuten nach der Beendigung des letzten Präkonditionierungsevents wird die Arterie nochmals während 30 Minuten verschlossen, gefolgt von einer Reperfusion während dreier Stunden. Wenn eine Verbindung der vorliegenden Erfindung untersucht wird, wird anstelle der Durchführung des Verschließens/der Reperfusion die Verbindung während 30 Minuten vor der 30-minütigen Verschlußperiode infundiert. Am Ende der dreistündigen Reperfusionsperiode wird die Arterie nochmals verschlossen und 1 ml Patentblau-Farbstoff wird in den linken Ventrikularkatheter verabreicht und das Herz wird durch i. v.-Verabreichung von Kaliumchlorid gestoppt. Dieses Verfahren erlaubt es dem Farbstoff in die normalen Gebiete des Herzens zu perfundieren, wogegen jener Teil des Herzens, welcher ischämisch gemacht wurde, den Farbstoff nicht aufnimmt (die ist das Gebiet des Risikos, die "Risikofläche"). Das Herz wird rasch für die Analyse der Infarktgröße entfernt. Die Infarktgröße wird ermittelt, indem das Herz von der Spitze zur Basis in vier bis fünf 1–2 mm starke Scheiben geschnitten wird. Die Scheiben werden in einer Lösung von 1% Triphenyltetrazolium während 15 Minuten inkubiert. Dieser Farbstoff reagiert mit dem lebensfähigen Gewebe und ruft die Entwicklung einer ziegelroten Färbung hervor. Das Infarktgewebe reagiert nicht mit dem Farbstoff und es ist im Aussehen blaßweiß. Die Gewebeschnitten werden in ein Videobild-Analysesystem eingebracht und die Infarktgröße wird planimetrisch bestimmt. Die Wirkung der untersuchten Verbindungen der vorliegenden Erfindung auf die Myokardinfarktgröße wird bewertet und verwendet, um das Ausmaß der kardioprotektiven Wirksamkeit zu quantifizieren. Die Ergebnisse sind als Prozent der Risikofläche, welche unter dem Infarkt gelitten hat, angeführt.

[0162] Die Ergebnisse der Untersuchung einer beispielhaften Verbindung im Rahmen der vorliegenden Erfindung durch die vorstehenden Verfahren sind in der nachstehenden Tabelle III angeführt.

Tabelle III

Tiergruppe	% Risikofläche,nach Infarkt
Kontrolle[1]	63 ± 5
präkonditioniert[2]	15 ± 8
Verbindung gering[3]	23 ± 9
Verbindung hoch[4]	18 ± 5

[1]Tiere, welche nicht präkonditioniert oder mit einer Verbindung behandelt wurden.
[2]Tiere, welche durch das Verschluß/Reperfusionsverfahren präkonditioniert wurden.
[3]Tiere, welche i. v. einen Bolus von 1 µg/kg erhielten, gefolgt von einer i. v. Infusion von 0,1 µg/kg/min während 30 Minuten vor einer 30-minütigen Verschlußperiode, der Verbindung von Beispiel 39.
[4]Tiere, welche i. v. einen Bolus von 10 µg/kg erhielten, gefolgt von einer i. v. Infusion von 1 µg/kg/min während 30 Minuten vor einer 30-minütigen Verschlußperiode bis zu 2 Stunden nach der Initiierung der Reperfusion, von der Verbindung aus Beispiel 39.

[0163] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen eine Wirksamkeit in Tests, welche zur Ermittlung der Fähigkeit von Verbindungen zur Inhibierung der Lipolyse verwendet wurden. Beispielhafte Testverfahren, welche zur Bestimmung der antilipolytischen Wirksamkeit von Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich sind, sind nachstehend beschrieben.

BESTIMMUNG DER ANTILIPOLYTISCHEN WIRKSAMKEIT IN RATTENADIPOCYTEN

1. Isolierung von Adipocyten aus epididymalfetten Pfoten

[0164] Adipöses Gewebe wird aus anästhesierten Ratten entfernt und zweimal im Inkubationsmedium (2,09 g Natriumbicarbonat und 0,04 g EDTA, Dinatriumsalz, in 1 l Krebs-Puffer) gespült. Jede Ratte (300–350 g) liefert ungefähr 4 ml adipöses Gewebe. Das adipöse Gewebe (35 ml) wird mit Scheren in kleine Stücke geschnit-

ten und mit Inkubationsmedium (50 ml) gewaschen. Das Gemisch wird in den Zylinder einer 50 ml Spritze geleert, an welcher ein kurzes Stück eines mit einer Klemme versehenen Schlauchs anstelle einer Nadel befestigt ist. Die wäßrige Phase wird ablaufen gelassen. Eine zweite Wäsche mit Inkubationsmedium wird durch die Spritze durchgeleitet. Das Gewebe wird zu 50 ml Collagenaselösung (Collagenase (90 mg), Rinderserumalbumin (BSA) (500 mg) und 0,1 M Calciumchloridlösung (1 ml) in Inkubationsmedium (50 ml)) in einer 1 l Flasche zugesetzt. Das Gemisch wird in einer Umgebung von 37°C während etwa 60 Minuten unter einer Atmosphäre von 95% Sauerstoff/5% Kohlendioxid geschüttelt, um die Verdauung des Gewebes zu bewirken. Die dispergierten Zellen werden durch zwei Schichten Mull in einen 100 ml Plastikkolben geleert. Die unverdauten Klumpen im Mull werden einmal mit Inkubationsmedium (20 ml) gespült. Die Zellen im Kolben werden in zwei Plastikröhrchen während 30 Sekunden bei Raumtemperatur und 300 UpM zentrifugiert. Die wäßrige Phase wird von unterhalb der lose gepackten Schicht aus aufschwimmenden Fettzellen aufgesaugt und verworfen. Die Adipocyten werden vorsichtig in einen 250 ml Plastikkolben geleert, welcher 100 ml Spüllösung (1 g BSA pro 100 ml Inkubationsmedium) enthält. Nach einem leichten Rühren wird der Zentrifugationsschritt wiederholt. Es folgt eine weitere Wäsche mit Spüllösung. Die Zellen werden gesammelt und ihr Volumen wird mit einem Meßzylinder ermittelt. Die Adipocyten werden auf das Zweifache ihres Volumens mit Assaypuffer (Inkubationsmedium (120 ml), BSA (1,2 g), Brenztraubensäure (13 mg)) verdünnt.

2. In Vitro Lipolyseassay

[0165] Der Assay wird in 20 ml Kunststoffszintillationsphiolen durchgeführt und das Gesamtassayvolumen beträgt 4,2 ml. Assaypuffer (2,5 ml), verdünnte Adipocyten (1,5 ml) und eine Lösung der zu untersuchenden Verbindung (12,3 µl), Adenosinagonist (12,3 µl; variierende Konzentration), wird im Umgebungsschüttler während 15 Minuten inkubiert, anschließend wird die Reaktion mit Norepinephrinlösung (41,2 µl) (10 nM, in einer Trägerlösung, welche Wasser (100 ml), BSA (4 mg) und 0,1 M EDTA (20 µl) enthält) und Adenosindeaminase (1 µg/ml, 41,2 µl) gestartet. Nach 60 Minuten im Schüttler wird die Reaktion durch Stellen der Phiolen auf Eis beendet. Der Inhalt jeder Phiole wird in ein 12 × 75 mm Glasrohr übergeführt und bei 8–10°C bei 3600 UpM während 20 Minuten zentrifugiert. Die harte Lipidschicht wird durch Aufsaugen entfernt und die wäßrige Schicht wird auf Glycerin hin (400 µl Probe) untersucht. Die positive Kontrolle erfolgt in Abwesenheit jedwedes Adenosinagonisten, wobei Wasser anstelle der zu untersuchenden Lösung verwendet wird.

[0166] Die Ergebnisse der Testverbindungen der vorliegenden Erfindung sind in der nachstehenden Tabelle IV angeführt und als % Inhibierung der Glycerinproduktion von 1 µM und/oder 0,1 µM der untersuchten Verbindung gegen die positive Kontrolle und als EC_{50}-Werte, d. i. die Konzentration der getesteten Verbindung, die erforderlich ist, um eine 50%-ige Inhibierung der Glycerinproduktion zu liefern, angeführt. Für Vergleichszwecke sind die Ergebnisse auch für Literaturverbindungen, N-Cyclopentyladenosin (CPA), N-Ethylcarboxamidoadenosin (NECA), R-Phenylisopropyladenosin (R-PIA) und 2-[[2-[4-[-(2-Carboxethyl)phenyl]ethyl]amino]-N-ethylcarboxamidoadenosin (CGS21680) angeführt.

TABELLE IV

Verbindung	% Inhibierung		
Beispiel Nr.	1 µM	0,1 µM	EC_{50}
6			0,76 nM
26	96		89 nM
31			0,26 pM
39			5,4 nM
41		88	
46			4 nM
47		94	0,63 nM
48		88	1,86 nM
49		85	18,6 nM
CPA	100	97	0,31 nM
NECA			2,5 nM
R-PIA			1 nM
CGS21680	0		

[0167] Die A_1- und A_2-Adenosinrezeptorbindungs- und Vasorelaxationsaktivität für die Literaturverbindungen in Tabelle IV, wie sie durch die hierin vorstehend beschriebenen Verfahren ermittelt wurden, sind in der nachstehenden Tabelle V angegeben.

TABELLE V

	Adenosinrezeptorbindung (IC_{50})		
Verbindung	A_1 (nM)	A_2 (nM)	Vasorelaxation (IC_{50})
CPA	0,72	1584	3,18
NECA	12	17	0,017
R-PIA	2,4	300	0,76
CGS21680	30000	70	0,08

[0168] Die antilipolytische Wirksamkeit von Adenosin wird durch die Aktivierung des A_1-Rezeptorsubtyps mediiert. Selektive Agonisten des A_2-Rezeptorsubtyps, wie CGS 21680, zeigen keine antilipolytische Wirksamkeit. Obwohl bestimmte A_1-selektive Agonisten keine wünschenswerte antihypertensive Wirksamkeit zeigen können und A_2-Agonisten nicht als antilipolytische Mittel wirksam sein können, sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, welche gemischte Agonisten sind, daher in einzigartiger Weise geeignet, um beide der hierin vorstehend erörterten Risikofaktoren zu behandeln, d. s. die Hypertension und die Hyperlipidämie.

[0169] Die Verbindungen dieser Erfindung können üblicherweise oral oder parenteral verabreicht werden zur Behandlung von Patienten, welche unter Bluthochdruck, Myokardischämie leiden oder von Patienten, welche eine kardioprotektive Therapie oder eine antilipolytische Therapie benötigen. Wie hierin verwendet, umfaßt der Ausdruck "Patienten" Menschen und andere Säugetiere.

[0170] Die Verbindungen dieser Erfindung können, vorzugsweise in der Form eines Salzes, zur Verabreichung auf jedweden zweckmäßigen Weg formuliert werden und die Erfindung umfaßt in ihrem Rahmen phar-

mazeutische Zusammensetzungen, welche mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, die zur Verwendung als Human- oder Veterinärarzneimittel adaptiert sind. Derartige Zusammensetzungen können in einer herkömmlichen Weise unter Verwendung eines oder mehrerer pharmazeutisch annehmbarer Träger oder Exzipientien formuliert werden. Geeignete Träger umfassen Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, sterile wäßrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel. Die Zusammensetzungen können in der Form von Tabletten, Kapseln, Kautabletten, Pastillen, harten Zuckerwaren, Pulvern, wäßrigen Suspensionen oder Lösungen, injizierbaren Lösungen Elixieren, Sirupen und dergleichen formuliert werden und sie können ein oder mehrere Mittel enthalten, die von der Gruppe ausgewählt sind, welche Süßungsmittel, Geschmacksstoffe, Färbemittel und Konservierungsmittel umfaßt, um eine pharmazeutisch annehmbare Zubereitung zu gewährleisten.

[0171] Der jeweilige Träger und das Verhältnis der Adenosinagonisten zum Träger werden durch die Löslichkeit und chemischen Eigenschaften der Verbindungen, den jeweiligen Verabreichungsweg und die pharmazeutische Standardpraxis bestimmt. Beispielsweise können Exzipientien, wie Lactose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat und verschiedene Sprengmittel, wie Stärke, Algininsäure und bestimmte komplexe Silikate, gemeinsam mit Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk zur Herstellung von Tabletten verwendet werden. Für eine Kapselform sind Lactose und ein hohes Molekulargewicht aufweisende Polyethylenglycole unter den bevorzugten pharmazeutisch annehmbaren Trägern. Wenn wäßrige Suspensionen für die orale Verwendung formuliert werden, kann der Träger ein Emulgierungs- oder Suspendierungsmittel sein. Verdünnungsmittel, wie Ethanol, Propylenglycol, Glycerin und Chloroform und deren Kombinationen können ebenso wie andere Materialien angewandt werden.

[0172] Für die parenterale Verabreichung können Lösungen oder Suspensionen dieser Verbindungen in Sesam- oder Erdnußöl oder wäßrige Propylenglycollösungen, sowie sterile wäßrige Lösungen von löslichen pharmazeutisch annehmbaren Salzen, welche hierin beschrieben sind, angewandt werden. Lösungen der Salze dieser Verbindungen sind besonders für die Verabreichung durch intramuskuläre und subkutane Injektion geeignet. Die wäßrigen Lösungen einschließlich jener der Salze, die in reinem destilliertem Wasser gelöst sind, sind für die Verabreichung durch intravenöse Injektion geeignet, vorausgesetzt, daß deren pH-Wert genau eingestellt wird und daß sie in geeigneter Weise gepuffert sind, mit ausreichend Salzlösung oder Glukose isotonisch gemacht und durch Erhitzen oder Mikrofiltration sterilisiert wurden.

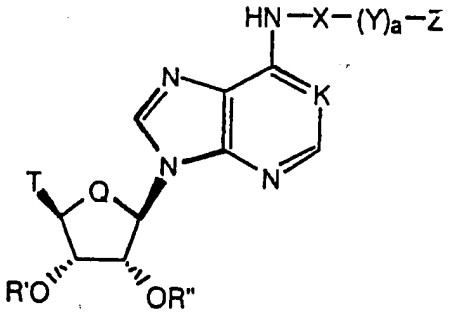
[0173] Das zur Ausführung der Verfahren dieser Erfindung verwendete Dosierungsregime ist jenes, welches eine maximale therapeutische Reaktion bis zum Erreichen einer Verbesserung sicherstellt und danach das wirksame Mindestniveau, welches eine Verbesserung ergibt. Im allgemeinen sind die Dosierungen daher jene, welche therapeutisch wirksam sind, um den Blutdruck bei der Behandlung von Bluthochdruck abzusenken, den Koronarblutdurchfluß bei der Behandlung von Myokardischämie zu erhöhen, um eine kardioprotektive Wirkung hervorzurufen, d. i. eine Verbesserung einer ischämischen Verletzung oder einer Myokardinfarktgröße, welche auf eine Myokardischämie folgt, oder eine antilipolytische Wirkung hervorzurufen. Im allgemeinen kann die orale Dosis von etwa 0,1 bis etwa 100 (vorzugsweise im Bereich von 1 bis 10 mg/kg) und die i. v. Dosis von etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg (vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 5 mg/kg) betragen, wobei selbstverständlich berücksichtigt wird, daß bei der Auswahl der geeigneten Dosierung in jedem spezifischen Fall das Gewicht des Patienten, der allgemeine Gesundheitszustand, das Alter und andere Faktoren berücksichtigt werden müssen, welche das Ansprechen auf das Arzneimittel beeinflussen können.

[0174] Die Verbindungen der Erfindung können so häufig verabreicht werden, wie es erforderlich ist, um die gewünschte therapeutische Reaktion zu erzielen und aufrechtzuerhalten. Einige Patienten können rasch auf eine verhältnismäßig große oder kleine Dosis ansprechen und benötigen eine geringe oder keine Aufrechterhaltungsdosis. Andererseits können andere Patienten eine aufrechterhaltende Dosierung von etwa 1 bis etwa 4 Mal täglich in Abhängigkeit von den physiologischen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten benötigen. Üblicherweise kann das Arzneimittel oral etwa 1 bis etwa 4 Mal täglich verabreicht werden. Es wird angenommen, daß viele Patienten mehr als etwa ein bis etwa zwei Dosen täglich benötigen werden.

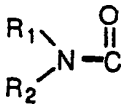
[0175] Es wird auch erwartet, daß die vorliegende Erfindung als injizierbare Dosierungsform nützlich wäre, welche in einem Notfall an einen Patienten verabreicht werden kann, welcher unter einem akuten Bluthochdruck oder einer Myokardischämie leidet, oder an einen Patienten, welcher eine kardioprotektive oder antilipolytische Therapie benötigt. Eine derartige Behandlung kann von einer intravenösen Infusion der wirksamen Verbindung gefolgt sein und die Menge der in solch einen Patienten infundierten Verbindung sollte wirksam sein, um die gewünschte therapeutische Reaktion zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

Patentansprüche

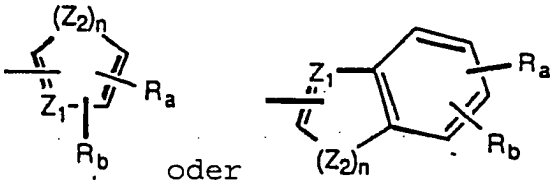
1. Verwendung einer Verbindung der Formel



worin:
K für N oder N->O steht;
Q für CH_2 oder O steht;
T die Bedeutung

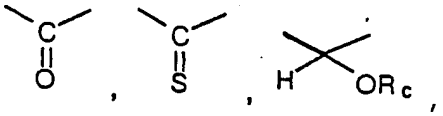


oder R_3O-CH_2 hat;
X ein geradkettiges oder verzweigtkettiges C_1-C_{20}-Alkylen ist oder eine 1,2- oder 1,3-bivalente C_4-C_8 carbocyclische Gruppe ist, die gegebenenfalls jeweils durch wenigstens einen der Reste CH_3, CH_3CH_2, Cl, F, CF_3 oder CH_3O substituiert sind;
Y für NR_4, O oder S steht;
a den Wert 0 oder 1 aufweist;
Z der Formel



entspricht;
Z_1 für N, CR_5, $(CH)_m$-CR_5 oder $(CH)_m$-N, steht, worin m den Wert 1 oder 2 aufweist;
Z_2 für N, NR_6, O oder S steht, wobei n den Wert 0 oder 1 aufweist;
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 und R_6 unabhängig Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Alkoxy, Amino, Nitro, Carboxy, Carbo-C_1-C_{20}-alkoxy, Cyano, C_1-C_{20}-Alkylamino, Halogen, Hydroxy, C_1-C_{20}-Hydroxyalkyl, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl und Carbamoyl, substituiert ist, oder ein 4–10-ringgliedriges Heterocyclyl darstellen, worin ein oder mehrere Ringatome N, O oder S sind, worin der Heterocyclylring unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkoxy, C_1-C_{20}-Alkylamino, Phenyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl, Carbamoyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl und Nitro, substituiert ist;
R_a und R_b unabhängig H, OH, C_1-C_{20}-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_{20}-alkyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl, Thio-C_1-C_{20}-alkyl, C_1-C_{20}-Alkoxy, C_1-C_{20}-Alkyloxy-C_1-C_{20}-alkyl, Amino, C_1-C_{20}-Alkylamino, Carboxyl, C_1-C_6-Acyl, Halogencarbamoyl, C_1-C_{20}-Alkylcarbamoyl, Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Alkoxy, Amino, Nitro, Carboxy, Carbo-C_1-C_{20}-alkoxy, Cyano, C_1-C_{20}-Alkylamino, Halogen, Hydroxy, C_1-C_{20}-Hydroxyalkyl, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl und Carbamoyl, substituiert ist, oder ein 4–10-ringgliedriges Heterocyclyl darstellen, worin ein oder mehrere Ringatome N, O oder S sind, worin der Heterocyclylring unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkoxy, C_1-C_{20}-Alkylamino, Phenyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl, Carbamoyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl und Nitro, substituiert ist; und
R' und R" unabhängig Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Phenyl-C_1-C_{20}-alkyl, Carbamoyl, C_1-C_{20}--Alkylcarbamoyl, Di-C_1-C_{20}-alkylcarbamoyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_{20}-Alkyloxycarbonyl, Phenyl-C_1-C_{20}-alkoxycarbonyl oder Phenyloxycarbonyl darstellen, worin der Phenylring unsubstituiert oder durch ein oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Alkoxy, Amino, Nitro, Carboxy, C_1-C_{20}-Carbalkyl, Cyano, C_1-C_{20}-Alkylamino,

Halogen, Hydroxy, C_1-C_{20}-Hydroxyalkyl, Mercaptyl, C_1-C_{20}-Alkylmercaptyl, C_1-C_{20}-Carbalkyl und Carbamoyl, substituiert ist oder R' und R" zusammen



worin R_c Wasserstoff oder C_1-C_{20}-Alkyl bedeutet,

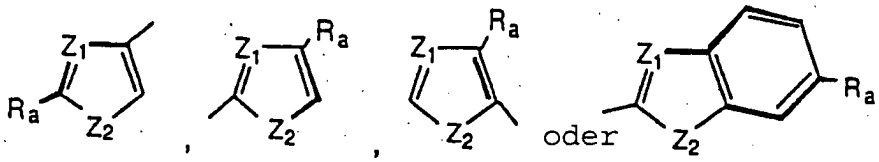


worin R_d und R_e unabhängig Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl bedeuten, ausbilden können oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 1,1-Cycloalkylgruppe ausbilden können;
mit der Maßgabe, daß dann, wenn X geradkettiges C_1-C_{20}-Alkylen darstellt und Q Sauerstoff ist, Z ein wenigstens zwei Heteroatome einschließendes Heterocyclyl darstellt;
oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikamentes zur Anwendung in der Prävention von ischämischer Verletzung.

2. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1, worin R' und R" Wasserstoff sind.

3. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 2, worin X ein C_1-C_6 C_1-C_{20}-Alkylen ist, das gegebebenfalls durch wenigstens einen der Reste CH_3, CH_3CH_2, Cl, F, CF_3 oder CH_3O substituiert ist.

4. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 2, worin Z für



steht.

5. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 2, worin Z eine substituierte oder unsubstituierte Thiazolylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Benzothiazolylgruppe ist.

6. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 4, worin X den C_1-C_{20}-Alkylenrest CR_9H-CH_2 darstellt, worin R_9 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Halogen, Halogen-C_1-C_6-alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy bedeutet.

7. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 6, worin das C_1-C_{20}-Alkylenkohlenstoffatom, an das R_9 gebunden ist, ein Chiralitätszentrum ist.

8. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 7, worin R_9 Methyl oder Ethyl ist.

9. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 7, worin das Chiralitätszentrum im wesentlichen ausschließlich R ist.

10. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1, worin K für N steht; Q die Bedeutung CH_2 hat; und T für R_1R_2N-C=O steht.

11. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 2, worin die Verbindung
N^6-[trans-2-(Thiophen-2-yl)-cyclohex-4-en-1-yl]adenosin,
N^6-[trans-2-(Thiophen-3-yl)-cyclohex-4-en-1-yl]adenosin,
N^6-[2-(2'-Aminobenzothiazolyl)ethyl]adenosin,
N^6-[2-(2'-Thiobenzothiazolyl)ethyl]adenosin,
N^6-[2-(6'-Ethoxy-2'-thiobenzothiazolyl)-ethyl]adenosin,
N^6-[2-(4'-Methylthiazol-5'-yl)ethyl]adenosin,
N^6-[2-(2'-Thiazolyl)ethyl]adenosin,
N^6-[2-(4'-Phenyl-2'-Thiazolyl)ethyl]adenosin,
N^6-[4'-Phenyl-2'-thiazolyl)methyl]adenosin,

N^6-[2-(4'-Methyl-2'-thiazolyl)ethyl]adenosin,
N^6-[2-(2'-Methyl-4'-thiazolyl)ethyl]adenosin,
N^6-[(R)-1-Methyl-2-(2'-benzo-[b]-thiophenyl)ethyl]adenosin,
(–)[2S-[2α,3α-Dihydroxy-4β-[N^6-[2-(3-chlor-2-thienyl)-1(R)-ethylethyl]amino]-9-adenyl]cyclopentan-1β-ethyl-carboxamid,
N^6-[trans-2-(Thiophen-2-yl)-cyclohex-4-en-1-yl]adenosin-5'-N-ethylcarboxymid,
N^6-[2-(2'-Aminobenzothiazolyl)ethyl]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[(R)-1-(5'-Chlorthien-2'-yl)-2-propyl]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[(R)-1-((Thiazo-2-yl)prop-2-yl)]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[1-(Thiophen-2-yl)-2-methyl-2-propyl]adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[2-(4''-Methyl-5''-thiazolyl)ethyl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[2-(2'-Aminobenzothiazolyl)ethyl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[2-(2''-Thiazolyl)ethyl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
(–)-[2S-[2α,3α-Dihydroxy-4-β-[N^6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-1-methylethyl]amino]-9-adenyl]cyclopen-tan]-1-β-N-ethylcarboxamid,
N^6-[1-(Thiophen-2''-yl)ethan-2-yl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[1-(Thiophen-3-yl)ethan-2-yl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[(R)-1-((Thiophen-2-yl)-prop-2-yl)]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
N^6-[(R)-1-(5''-Chlorthien-2-yl)-2-butyl]carbocyclisches Adenosin-5'-N-ethylcarboxamid,
(–)-[(2S)-[2α,3α-Dihydroxy-4-β-[N^6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino]-9-adenyl]cyclopentan]-1-β-N-ethylcarboxamid,
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopen-tan-1β-N-ethylcarboxamid-N^1-oxid
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

12. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Verbindung
N^6-[2-(3-Chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]-2'-O-methyladenosin,
N^6-[2-(5-Chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]-2'-O-methyladenosin,
N^6-[trans-5-(2-Thienyl)cyclohex-1-en-4-yl]-2'-O-methyladenosin,
(2S)-2α,3α-Bis-methoxycarbonyloxy-4β-[N^6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid,
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N^6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-ethoxymethylenacetal,
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N^6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-2,3-carbonat,
(2S)-2α,3α-Bis-methylcarbamoyloxy-4β-[N^6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid,
(2S)-2α,3α-Dihydroxy-4β-[N^6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino-9-adenyl]cyclopentan-1β-N-ethylcarboxamid-2,3-thiocarbonat
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

13. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikaments zur Herabsetzung von Lipidgehalten, Triglyceridgehalten oder Cholesteringehalten in einem Säuger.

14. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1, worin die Verbindung (–)-[2S-2α,3α-Dihydroxy-4-β-[N^6-[2-(5-chlor-2-thienyl)-(1R)-1-methylethyl]amino]-9-adenyl]cyclopentan-]-1-β-N-ethylcarboxamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie oder Hypercholesterinämie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen