



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 30 002 T2 2007.03.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 246 623 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 30 002.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/32702**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 988 011.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/039777**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.12.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **07.06.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.10.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **09.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.03.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/519 (2006.01)**

**C07D 487/04 (2006.01)**

**A61K 31/505 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**454074 02.12.1999 US**

**454254 02.12.1999 US**

**454075 02.12.1999 US**

(73) Patentinhaber:

**OSI Pharmaceuticals, Inc., Melville, N.Y., US**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**CASTELHANO, L., Arlindo, New City, NY 10579,  
US; MCKIBBEN, Bryan, White Plains, NY 10605,  
US; WITTER, J., David, Putnam Valley, NY 10579,  
US**

(54) Bezeichnung: **FÜR DEN ADENOSIN-A1-A2A-UND-A3-REZEPTOR SPEZIFISCHE VERBINDUNGEN UND VERWENDUNGEN DAVON**

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]** Auf Verbindungen, die spezifisch an i) Adenosin-A<sub>1</sub>-Rezeptoren, ii) Adenosin-A<sub>2a</sub>-Rezeptoren und Adenosin-A<sub>3</sub>-Rezeptoren binden, wird überall in dieser Anmeldung Bezug genommen.

**[0002]** Adenosin ist ein ubiquitärer Modulator zahlreicher physiologischer Aktivitäten, besonders im kardiovaskulären System und Nervensystem. Die Wirkungen von Adenosin werden offensichtlich von spezifischen Zelloberflächenrezeptorproteinen vermittelt. Adenosin moduliert verschiedene physiologische Funktionen, einschließlich der Auslösung von Sedierung, Vasodilatation, Senkung der Herzfrequenz und -kontraktilität, Hemmung der Thrombozytenaggregierbarkeit, Stimulierung der Gluconeogenese und Hemmung der Lipolyse. Zusätzlich zu seinen Wirkungen auf die Adenylatcyclase wurde gezeigt, dass Adenosin Kaliumkanäle öffnet, den Fluss durch Calciumkanäle verringert und den Phosphoinositidumsatz durch Rezeptor-vermittelte Mechanismen hemmt oder stimuliert (Siehe zum Beispiel C. E. Muller und B. Stein, "Adenosine Receptor Antagonists: Structures and Potential Therapeutic Applications", *Current Pharmaceutical Design*, 2: 501 (1996) und C. E. Muller "A<sub>1</sub>-Adenosine Receptor Antagonists", *Exp. Opin. Ther. Patents* 7 (5): 419 (1997)).

**[0003]** Adenosinrezeptoren gehören zu der Überfamilie von Purinrezeptoren, die gegenwärtig in P<sub>1</sub>-Rezeptoren (Adenosin) und P<sub>2</sub>-Rezeptoren (ATP, ADP und andere Nukleotide) unterteilt werden. Vier Rezeptorsubtypen für das Nukleosid Adenosin wurden bisher aus verschiedenen Spezies, einschließlich Menschen, kloniert. Zwei Rezeptorsubtypen (A<sub>1</sub> und A<sub>2a</sub>) zeigen eine Affinität für Adenosin im nanomolaren Bereich, während zwei andere bekannte Subtypen, A<sub>2b</sub> und A<sub>3</sub>, geringaffine Rezeptoren mit einer Affinität für Adenosin im niedermikromolaren Bereich sind. Die Aktivierung von A<sub>1</sub>- und A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptoren kann zu einer Hemmung der Adenylatcyclaseaktivität führen, während eine A<sub>2a</sub>- und A<sub>2b</sub>-Aktivierung eine Stimulierung der Adenylatcyclase bewirkt.

**[0004]** Einige A<sub>1</sub>-Antagonisten wurden für die Behandlung von kognitiver Erkrankung, Nierenversagen und Herzrhythmusstörungen entwickelt. Es wurde die Ansicht vertreten, dass A<sub>2a</sub>-Antagonisten für Patienten, die an Morbus Parkinson (Parkinson-Krankheit) leiden, nützlich sein können. Besonders im Hinblick auf die Möglichkeit einer lokalen Verabreichung können Adenosinrezeptorantagonisten bei der Behandlung von allergischer Entzündung und Asthma wertvoll sein. Eine verfügbare Information (zum Beispiel Nyce & Metzger "DNA antisense Therapy for Asthma in an Animal Model", *Nature* (1997) 385: 721–5) zeigt, dass in diesem pathophysiologischen Kontext A<sub>1</sub>-Antagonisten die Kontraktion von glatten Muskeln, die respiratorischen Epithelien zugrunde liegen, blockieren können, während A<sub>2b</sub>- oder A<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten die Mastzellendegranulation blockieren können, wobei die Freisetzung von Histamin und anderen entzündlichen Mediatoren abgeschwächt wird. A<sub>2b</sub>-Rezeptoren wurden überall im Gastrointestinaltrakt, besonders im Dickdarm und in den Darmepithelien, gefunden. Es wurde die Ansicht vertreten, dass A<sub>2b</sub>-Rezeptoren die cAMP-Antwort vermitteln (Strohmeier et al., *J. Bio. Chem.* (1995) 270: 2387–94).

**[0005]** Von Adenosinrezeptoren wurde auch gezeigt, dass sie auf den Netzhäuten verschiedener Säugerspezies, einschließlich Rindern, Schweinen, Affen, Ratten, Meerschweinchen, Mäusen, Kaninchen und Menschen, vorkommen (siehe Blazynski et al., *Discrete Distributions of Adenosine Receptors in Mammalian Retina*, *Journal of Neurochemistry*, Band 54, Seite 648–655 (1990); Woods et al., *Characterization of Adenosine A<sub>1</sub>-Receptor Binding Sites in Bovine Retinal Membranes*, *Experimental Eye Research*, Band 53, Seite 325–331 (1991); und Braas et al., *Endogenous adenosine and adenosine receptors localized to ganglion cells of the retina*, *Proceedings of the National Academy of Science*, Band 84, Seite 3906–3910 (1987)). Kürzlich berichtete Williams von der Beobachtung von Adenosintransportstellen in einer gezüchteten Zelllinie von menschlicher Netzhaut (Williams et al., *Nucleoside Transport Sites in a Cultured Human Retinal Cell Line Established By SV-40 T Antigen Gene*, *Current Eye Research*, Band 13, Seite 109–118 (1994)).

**[0006]** Müller C. et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, Bd. 39, 1996, S. 2482–2491, offenbaren Pyrrolo[2,3-d]pyrimidinderivate als Adenosinrezeptorantagonisten.

**[0007]** Dooley M. J. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Bd. 4, Nr. 6, 1996, S. 923–934, offenbaren theoretische Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen von Adenosin-A<sub>1</sub>-Liganden, wobei im besonderen die Anforderungen an die Rezeptoraffinität berücksichtigt werden.

**[0008]** Müller C. et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, Bd. 33, 1990, S. 2822–2828, beziehen sich auf die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von wirksamen A<sub>1</sub>-selektiven Adenosinrezeptorantagonisten, im besonderen von 7-Deaza-2-phenyladeninen.

**[0009]** Verbindungen, welche die Aufnahme von Adenosin regulieren, wurden früher als mögliche therapeutische Mittel zur Behandlung einer Schädigung der Netzhaut oder der Sehnervpapille vorgeschlagen. In dem U.S.-Patent Nr. 5,780,450 von Shade, diskutiert Shade die Verwendung von Adenosinaufnahmeinhibitoren zur Behandlung von Störungen des Auges. Shade offenbart nicht die Verwendung von spezifischen A<sub>3</sub>-Rezeptorinhibitoren.

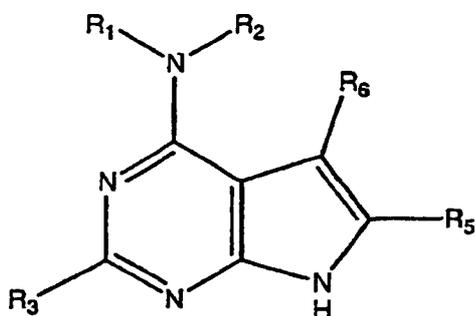
**[0010]** Zusätzliche Adenosinrezeptorantagonisten werden als pharmakologische Hilfsmittel benötigt und sind als Arzneistoffe für die vorstehend bezeichneten Krankheitszustände und/oder Zustände von beträchtlichem Interesse.

**[0011]** Die vorliegende Erfindung basiert auf Verbindungen, die selektiv an einen Adenosin-A<sub>1</sub>-Rezeptor binden, wodurch eine Krankheit, die mit einem A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor in Verbindung steht, bei einem Patienten behandelt wird, indem eine therapeutisch wirksame Menge dieser Verbindungen dem Patienten verabreicht wird. Die zu behandelnden Krankheiten stehen mit kognitiver Erkrankung, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, respiratorischen Epithelien, Transmitterabgabe, Sedierung, Vasokonstriktion, Bradykardie, negativer kardialer Inotropie und Dromotropie, Bronchokonstriktion, Neutrophilen-Chemotaxis, Refluxzustand oder ulzerösem Zustand in Verbindung.

**[0012]** Die vorliegende Erfindung basiert, mindestens teilweise, auf der Erkenntnis, dass bestimmte nachstehend beschriebene N-6-substituierte 7-Deazapurine verwendet werden können, um einen auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustand zu behandeln. Beispiele derartiger Zustände schließen die ein, bei denen die Aktivität der Adenosinrezeptoren erhöht ist, z.B. Bronchitis, gastrointestinale Störungen oder Asthma. Diese Zustände können dadurch gekennzeichnet sein, dass eine Adenosinrezeptoraktivierung zur Hemmung oder Stimulierung der Adenylatcyclaseaktivität führen kann. Zusammensetzungen und Verfahren der Erfindung schließen enantiomer oder diastereomer reine N-6-substituierte 7-Deazapurine ein. Bevorzugte N-6-substituierte 7-Deazapurine schließen die ein, die eine Acetamideinheit, Carboxamideinheit, substituierte Cyclohexyleinheit, z.B. Cyclohexanol, oder eine Harnstoffeinheit, die durch eine Alkylkette an den N-6-Stickstoff gebunden ist, aufweisen.

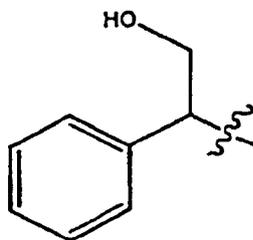
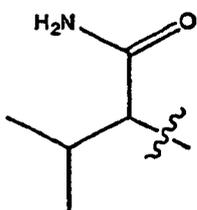
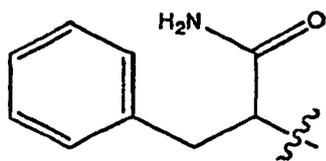
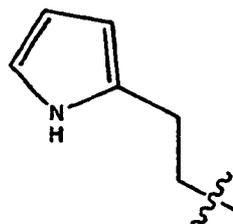
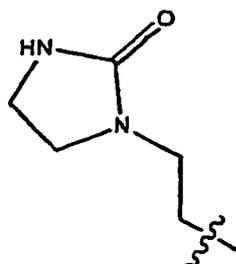
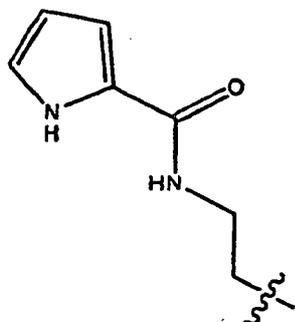
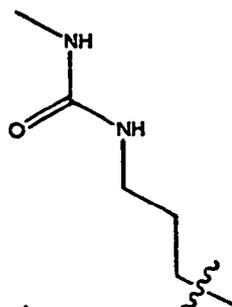
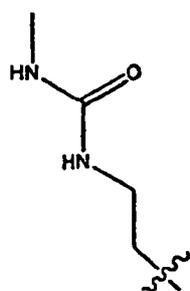
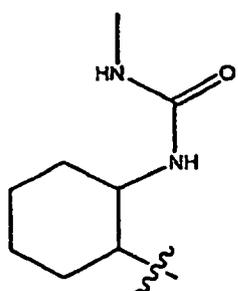
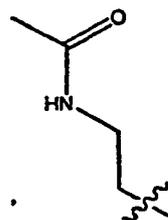
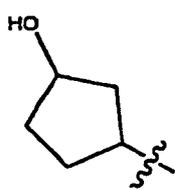
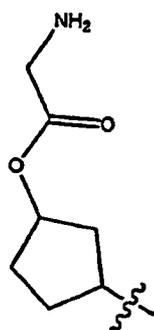
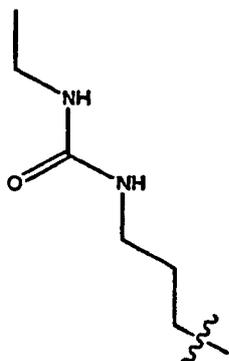
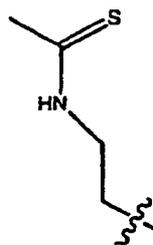
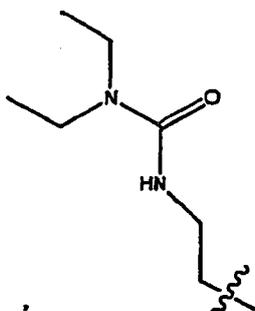
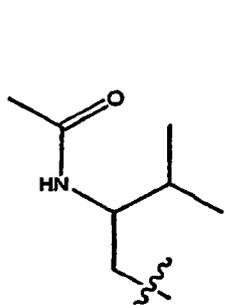
**[0013]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines N-6-substituierten 7-Deazapurins zum Modulieren von (einem) Adenosinrezeptor(en) in einem Säuger, so dass eine Modulation der Adenosinrezeptoraktivität eintritt. Geeignete Adenosinrezeptoren schließen die Familien von A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> oder A<sub>3</sub> ein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das N-6-substituierte 7-Deazapurin ein Adenosinrezeptorantagonist.

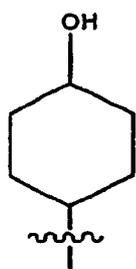
**[0014]** Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines N-6-substituierten 7-Deazapurins zur Behandlung von durch N-6-substituierte 7-Deazapurine bedingten Störungen, z.B. Asthma, Bronchitis, allergischer Rhinitis, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Nierenstörungen, gastro-intestinaler Störungen und Störungen des Auges, in einem Säuger, so dass eine Behandlung der Störung in dem Säuger eintritt. Geeignete N-6-substituierte 7-Deazapurine schließen die durch die allgemeine Formel I veranschaulichten ein:



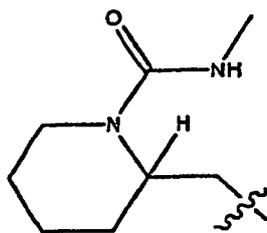
(I)

wobei R<sub>1</sub>

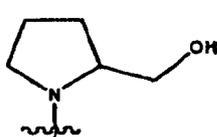
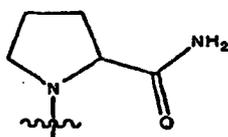
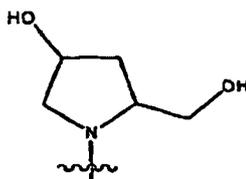
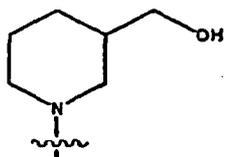
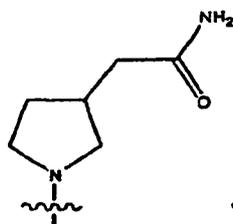
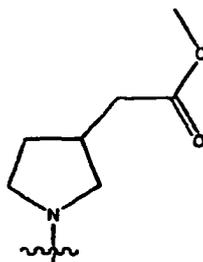
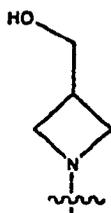
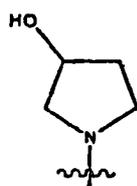




oder



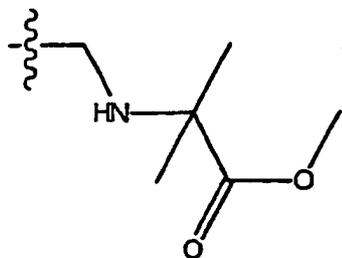
ist; und  
 $R_2$  für H steht; oder  
 $NR_1R_2$  zusammen



sind;

wobei  $R_3$  ein substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Pyrrol, Thiophen, Furan, Thiazol, Imidazol, Triazol, Pyrazol, Pyridin, 2(1H)-Pyridon, 4(1H)-Pyridon, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Isothiazol, Isoxazol, Oxazol, Tetrazol, Naphthyl, Tetralin, Benzofuran, Benzothiophen, 2,3-Dihydroindol, 1H-Indol, Indolyl, Benzpyrazol, 1,3-Benzdioxol, Benzoxazol, Purin, Cumarin, Chromon, Chinolyl, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, Benzimidazol, Chinazolin, Pteridin, 2(1H)-Chinolon, 1(2H)-Isochinolon, 1,4-Benzisoxazin, Benzothiazol, Chinoxalin, Chinolin-N-oxid, Isochinolin-N-oxid, Chinoxalin-N-oxid, Chinazolin-N-oxid, Benzoxazin, Phthalazin oder Cinnolin ist;

wobei  $R_5$  für H,  $CH_3$ , substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Aryl oder Phenyl oder

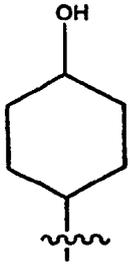


steht; und

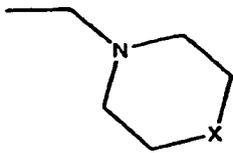
wobei  $R_6$  für H,  $CH_3$ , substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl steht;

wobei der Substituent, falls vorhanden, Halogen, Hydroxyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Arylcarbonyloxy, Alkoxy-carbonyloxy, Aryloxycarbonyloxy, Carboxylat, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Phosphat, Phosphonat, Phosphinat, Cyano, Amino, Acylamino, Amidino, Imino, Sulfhydryl, Alkylthio,

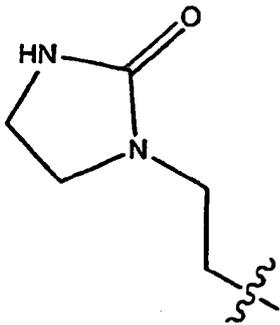
Arylthio, Thiocarboxylat, Sulfate, Sulfonat, Sulfamoyl, Sulfonamido, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Azido, Heterocyclyl oder Alkylaryl ist;  
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon,  
 wobei, wenn  $R_1$



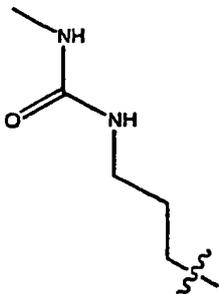
ist,  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$



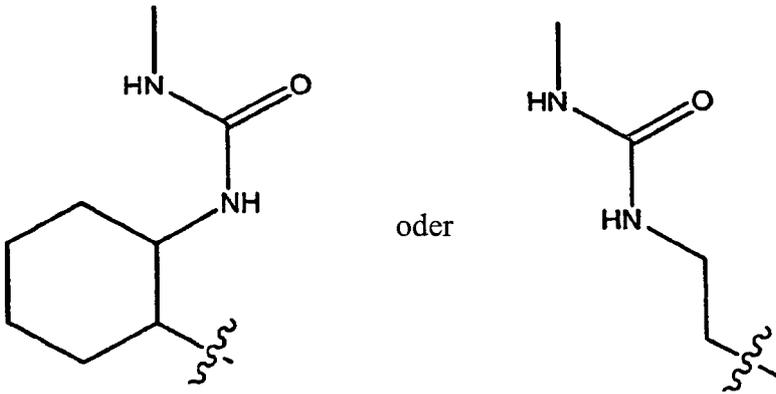
ist; und  $R_6$  für H steht;  
 wobei X für O oder S steht; und  
 wobei, wenn  $R_1$



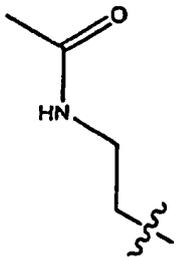
ist,  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$  Phenyl ist; und  
 $R_6$  für H steht;  
 wobei, wenn  $R_1$



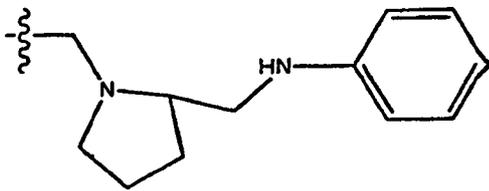
ist,  
 $R_3$  4-Chlorphenyl ist;  
 $R_5$  und  $R_6$  jeweils H darstellen;  
 wobei, wenn  $R_1$



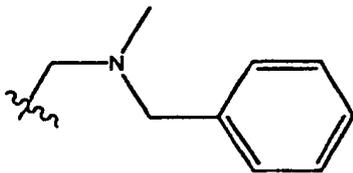
ist,  
 $R_5$  und  $R_6$  jeweils unabhängig H oder Alkyl darstellen;  
 wobei, wenn  $R_1$



ist,  
 $R_3$  Phenyl ist; und  
 $R_5$  und  $R_6$  beide H darstellen; oder  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$



ist;  
 und  $R_6$  für H steht; oder  
 $R_3$  4-Pyridyl ist;  
 $R_5$  für  $CH_3$  steht; und  $R_6$



ist.

**[0015]** Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel zur Behandlung eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands in einem Säuger, z.B. Asthma, Bronchitis, allergische Rhinitis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Nierenstörungen, gastrointestinale Störungen und Störungen des Auges. Das Arzneimittel schließt eine therapeutisch wirksame Menge eines N-6-substituierten Deazapurins und einen pharmazeutisch verträglichen Träger ein.

**[0016]** Die vorliegende Erfindung betrifft auch abgepackte Arzneimittel zur Behandlung eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands in einem Säuger. Das abgepackte Arzneimittel schließt einen Behälter, der eine therapeutisch wirksame Menge mindestens eines N-6-substituierten 7-Deazapurins enthält, und Anweisungen für die Verwendung des N-6-substituierten 7-Deazapurins zur Behandlung eines auf

ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands in einem Säuger ein.

**[0017]** Die Deazapurine der vorliegenden Erfindung können vorteilhafterweise selektive A-Rezeptorantagonisten sein. Diese Verbindungen können bei zahlreichen therapeutischen Verwendungen, wie zum Beispiel der Behandlung von Asthma, Nierenversagen, das mit Herzversagen in Verbindung steht, und Glaukom, nützlich sein. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Deazapurin eine wasserlösliche Prodrug, die, z.B. durch Esterase-katalysierte Hydrolyse, in vivo zu einem wirksamen Arzneistoff metabolisiert werden kann.

**[0018]** In einer Ausführungsform charakterisiert die Erfindung ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines Adenosinrezeptors (z.B.  $A_3$ ) in einer Zelle in vitro durch Inkontaktbringen der Zelle mit einem N-6-substituierten 7-Deazapurin (z.B. bevorzugt einem Adenosinrezeptorantagonisten).

**[0019]** In einer anderen Ausführungsform charakterisiert die Erfindung die Verwendung einer wirksamen Menge eines N-6-substituierten 7-Deazapurins der Formel I zur Behandlung von Schädigungen am Auge eines Tiers (z.B. eines Menschen). Bevorzugt ist das N-6-substituierte 7-Deazapurin ein Antagonist von  $A_3$ -Adenosinrezeptoren in Zellen des Tiers. Die Schädigung ist eine Schädigung der Netzhaut oder der Sehnervpapille und kann akut oder chronisch sein. Die Schädigung kann das Ergebnis von zum Beispiel einem Glaukom, einem Ödem, das Ergebnis von Ischämie, Hypoxie oder das eines Traumas sein.

**[0020]** Die Erfindung charakterisiert auch ein Arzneimittel, umfassend eine N-6-substituierte Verbindung der Formel I. Bevorzugt ist die Arzneimittelzubereitung eine ophthalmische Formulierung (z.B. eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung, eine systemische Formulierung oder eine chirurgische Irrigationslösung).

**[0021]** Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines Adenosinrezeptors (z.B. eines  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptors) in einer Zelle in vitro durch Inkontaktbringen der Zelle mit einer Verbindung der Erfindung. Bevorzugt ist die Verbindung ein Antagonist des Rezeptors.

**[0022]** Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I (z.B. eines Antagonisten von  $A_{2b}$ ) zur Behandlung einer gastrointestinalen Störung (z.B. Diarrhöe) oder einer respiratorischen Störung (z.B. allergischer Rhinitis, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) in einem Tier. Bevorzugt ist das Tier ein Mensch.

**[0023]** Diese Erfindung charakterisiert auch ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines  $A_1$ -Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit den vorstehend erwähnten Verbindungen umfasst.

**[0024]** Die Merkmale und anderen Einzelheiten der Erfindung werden nun insbesondere beschrieben und in den Ansprüchen hervorgehoben. Es ist selbstverständlich, dass die besonderen Ausführungsformen der Erfindung zur Veranschaulichung und nicht als Einschränkungen der Erfindung gezeigt werden. Die Grundmerkmale dieser Erfindung können in verschiedenen Ausführungsformen verwendet werden, ohne den Umfang der Erfindung zu ändern.

**[0025]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines nachstehend beschriebenen N-6-substituierten 7-Deazapurins zur Behandlung eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands in einem Säuger.

**[0026]** Der Ausdruck "auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechender Zustand" soll einen Krankheitszustand oder einen Zustand einschließen, der durch seine Ansprechbarkeit auf die Behandlung mit einem N-6-substituierten 7-Deazapurin der Erfindung, wie nachstehend beschrieben, gekennzeichnet ist, wobei z.B. die Behandlung eine wesentliche Verringerung von mindestens einem Symptom oder einer Wirkung des Zustands einschließt, die mit einem N-6-substituierten 7-Deazapurin der Erfindung erzielt wird. Typischerweise sind derartige Zustände durch eine Zunahme von Adenosin in einem Wirt gekennzeichnet, so dass der Wirt häufig physiologische Symptome erfährt, welche die Freisetzung von Toxinen, Entzündung, Koma, Wassereinschlagerung, Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust, Pankreatitis, Emphysem, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, multiples Organversagen, Atemnotsyndrom der Säuglinge und Erwachsenen, allergische Rhinitis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Störungen des Auges, gastrointestinale Störungen, Förderung von Hauttumoren, Immunschwäche und Asthma einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind. (Siehe zum Beispiel C. E. Muller and B. Stein "Adenosine Receptor Antagonists: Structures and Potential Therapeutic Applications", Current Pharmaceutical Design, 2: 501 (1996), und C. E. Muller "A<sub>1</sub>-Adenosine Receptor Antagonists",

Exp. Opin. Ther. Patents 7 (5): 419 (1997), und I. Peoktistove, R. Polosa, S. T. Holgate und I. Biaggioni "Adenosine A<sub>2b</sub> receptors: a novel therapeutic target in asthma?", *TIPS* 19: 148 (1998)). Die häufig mit derartigen Symptomen verbundenen Wirkungen schließen Fieber, Kurzatmigkeit, Übelkeit, Diarrhöe, Schwäche, Kopfschmerzen und sogar Tod ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. In einer Ausführungsform schließt ein auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechender Zustand die Krankheitszustände ein, die durch die Stimulierung von Adenosinrezeptoren, z.B. A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub>, A<sub>3</sub> etc., vermittelt werden, so dass die Calciumkonzentrationen in Zellen und/oder die Aktivierung von PLC (Phospholipase C) moduliert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform steht ein auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechender Zustand mit (einem) Adenosinrezeptor(en) in Verbindung, z.B. das N-6-substituierte 7-Deazapurin wirkt als ein Antagonist. Beispiele geeigneter ansprechender Zustände, die mit den Verbindungen der Erfindung, z.B. Adenosinrezeptorsubtypen, die biologische Wirkungen vermitteln, behandelt werden können, schließen Wirkungen am Zentralnervensystem (ZNS), kardiovaskuläre Wirkungen, renale Wirkungen, respiratorische Wirkungen, immunologische Wirkungen, gastrointestinale Wirkungen und metabolische Wirkungen ein. Die relative Menge von Adenosin in einem Patienten kann mit den nachstehend aufgeführten Wirkungen in Verbindung stehen, das heißt, erhöhte Adenosinspiegel können eine Wirkung, z.B. eine unerwünschte physiologische Antwort, z.B. einen asthmatischen Anfall, auslösen.

**[0027]** Wirkungen am ZNS schließen eine verringerte Transmitterabgabe (A<sub>1</sub>), Sedierung (A<sub>1</sub>), verringerte lokomotorische Aktivität (A<sub>2a</sub>), antikonvulsive Aktivität, Chemorezeptorstimulierung (A<sub>2</sub>) und Hyperalgesie ein. Therapeutische Anwendungen der Verbindungen gemäß der Erfindung schließen die Behandlung von Demenz, Alzheimer-Krankheit und eine Gedächtnisverbesserung ein.

**[0028]** Kardiovaskuläre Wirkungen schließen Vasodilatation (A<sub>2a</sub>), (A<sub>2b</sub>) und (A<sub>3</sub>), Vasokonstriktion (A<sub>1</sub>), Bradykardie (A<sub>1</sub>), Thrombozytenhemmung (A<sub>2a</sub>), negative kardiale Inotropie und Dromotropie (A<sub>1</sub>), Arrhythmie, Tachykardie und Angiogenese ein. Therapeutische Anwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen zum Beispiel die Vorbeugung einer durch Ischämie ausgelösten Beeinträchtigungen des Herzsens und Kardiotonika, den Schutz von Herzmuskelgewebe und die Wiederherstellung der Herzfunktion ein.

**[0029]** Renale Wirkungen schließen eine verringerte GFR (A<sub>1</sub>), eine Kontraktion von Mesangiumzellen (A<sub>1</sub>), eine Antidiurese (A<sub>1</sub>) und eine Hemmung der Reninfreisetzung (A<sub>1</sub>) ein. Geeignete therapeutische Anwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als diuretische, natriuretische, kaliumsparende Mittel, Nierenschutzmittel/Mittel zur Vorbeugung eines akuten Nierenversagens, blutdrucksenkende, antiödematische und antinephritische Mittel ein.

**[0030]** Respiratorische Wirkungen schließen Bronchodilatation (A<sub>2</sub>), Bronchokonstriktion (A<sub>1</sub>), chronisch obstruktive Lungenerkrankung, allergische Rhinitis, Schleimsekretion und Atemdepression (A<sub>2</sub>) ein. Geeignete therapeutische Anwendungen für die Verbindungen der Erfindung schließen antiasthmatische Anwendungen, die Behandlung einer Lungenerkrankung nach einer Transplantation und Störungen der Atemwege ein.

**[0031]** Immunologische Wirkungen schließen Immunsuppression (A<sub>2</sub>), Neutrophilen-Chemotaxis (A<sub>1</sub>), Superoxidbildung von Neutrophilen (A<sub>2a</sub>) und Mastzellendegranulation (A<sub>2b</sub> und A<sub>3</sub>) ein. Therapeutische Anwendungen von Antagonisten schließen allergische und nichtallergische Entzündung, z.B. die Freisetzung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren, ein.

**[0032]** Gastrointestinale Wirkungen schließen die Hemmung der Säuresekretion (A<sub>1</sub>) ein, wobei die therapeutische Anwendung Reflexzustand und ulzerösen Zustand einschließen kann. Gastrointestinale Wirkungen schließen auch Dickdarm-, Darm- und Diarrhöerkrankung, z.B. Diarrhöerkrankung, die mit einer Darmentzündung in Verbindung steht (A<sub>2b</sub>), ein.

**[0033]** Störungen des Auges schließen eine Verletzung der Netzhaut und der Sehnervpapille und durch ein Trauma bedingte Störungen (A<sub>3</sub>) ein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Störung des Auges ein Glaukom.

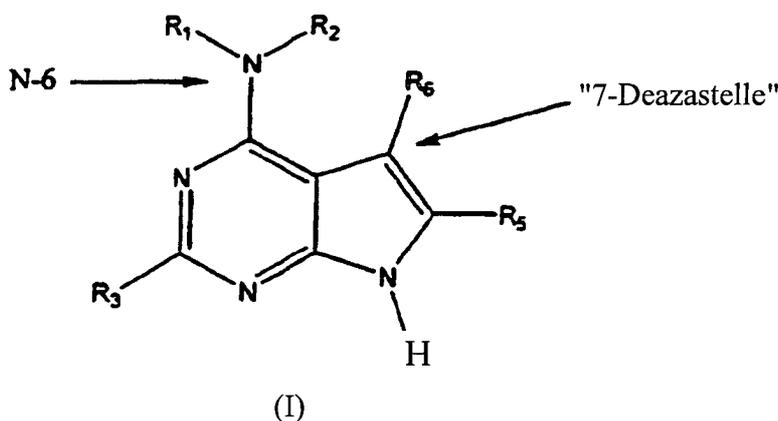
**[0034]** Andere therapeutische Anwendungen der Verbindungen der Erfindung schließen die Behandlung von Fettleibigkeit (lipolytische Eigenschaften), Bluthochdruck, die Behandlung von Depression, Beruhigungsmittel, angstlösende Mittel, die Verwendung als Antiepileptika und als Abführmittel, die z.B. eine Motilität bewirken, ohne Diarrhöe hervorzurufen, ein.

**[0035]** Der Begriff "Krankheitszustand" soll die Zustände einschließen, die durch unerwünschte Werte von Adenosin, Adenylatcyclaseaktivität, erhöhte physiologische Aktivität, die mit einer abweichenden Stimulierung

von Adenosinrezeptoren in Verbindung steht, und/oder eine Zunahme an cAMP hervorgerufen werden oder damit in Verbindung stehen. In einer Ausführungsform ist der Krankheitszustand zum Beispiel Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, allergische Rhinitis, Bronchitis, Nierenstörungen, gastrointestinale Störungen oder Störungen des Auges. Zusätzliche Beispiele schließen chronische Bronchitis und zystische Fibrose ein. Geeignete Beispiele entzündlicher Erkrankungen schließen nichtlymphatische Leukämie, myokardiale Ischämie, Angina pectoris, Infarktbildung, zerebrovaskuläre Ischämie, intermittierendes Hinken, kritische Gliedmaßenischämie, venösen Bluthochdruck, Krampfadern, Bildung venöser Geschwüre und Arteriosklerose ein. Gestörte Reperfusionzustände schließen zum Beispiel ein beliebiges postchirurgisches Trauma, wie bei einer Wiederherstellungschirurgie, Thrombolyse oder Angioplastie, ein.

**[0036]** Der Ausdruck "Behandlung eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands" oder "Behandeln eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands" soll Änderungen eines Krankheitszustands oder Zustands, wie vorstehend beschrieben, einschließen, so dass die physiologischen Symptome in einem Säuger wesentlich verringert oder auf ein Minimum herabgesetzt werden können. Der Ausdruck schließt auch die Regulierung, Vorbeugung oder Hemmung physiologischer Symptome oder Wirkungen, die mit einer abweichenden Menge von Adenosin in Verbindung stehen, ein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Regulierung des Krankheitszustands oder Zustands derart, dass der Krankheitszustand oder Zustand beseitigt wird. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist die Regulierung selektiv, so dass abweichende Werte der Adenosinrezeptoraktivität reguliert werden, während andere physiologische Systeme und Parameter unbeeinflusst sind.

**[0037]** Der Begriff "N-6-substituiertes 7-Deazapurin" ist in dem Fachgebiet bekannt und soll die Verbindungen mit der Formel I:



einschließen.

**[0038]** "N-substituiertes 7-Deazapurin" schließt pharmazeutisch verträgliche Salze davon ein.

**[0039]** Der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eines nachstehend beschriebenen N-6-substituierten 7-Deazapurins ist die Menge einer therapeutischen Verbindung, die zur Durchführung ihrer beabsichtigten Funktion in einem Säuger, z.B. der Behandlung eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands oder eines Krankheitszustands in einem Säuger, notwendig oder ausreichend ist. Eine wirksame Menge der therapeutischen Verbindung kann gemäß Faktoren, wie der Menge des verursachenden Mittels, die bereits in dem Säuger vorhanden ist, dem Alter, dem Geschlecht und dem Gewicht des Säugers und der Fähigkeit der therapeutischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung, einen auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustand in dem Säuger zu beeinflussen, variieren. Ein Durchschnittsfachmann kann die vorstehend erwähnten Faktoren untersuchen und hinsichtlich der wirksamen Menge der therapeutischen Verbindung ohne unnötiges Experimentieren eine Bestimmung durchführen. Ein in vitro oder in vivo Test kann ebenfalls verwendet werden, um eine "wirksame Menge" der nachstehend beschriebenen therapeutischen Verbindungen zu bestimmen. Der Durchschnittsfachmann wählt eine geeignete Menge der therapeutischen Verbindung zur Verwendung in dem vorstehend erwähnten Test oder als eine therapeutische Behandlung aus.

**[0040]** Eine therapeutisch wirksame Menge verringert bevorzugt mindestens ein Symptom oder eine Wirkung, die mit dem auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustand oder dem behandelten Zustand in Verbindung steht, um mindestens etwa 20% (stärker bevorzugt um mindestens etwa 40%, noch stärker bevorzugt um mindestens etwa 60% und noch stärker bevorzugt um mindestens etwa 80%), bezogen auf

unbehandelte Patienten. Von einem Fachmann können Tests konstruiert werden, um die Verringerung derartiger Symptome und/oder Wirkungen zu messen. Ein beliebiger in dem Fachgebiet anerkannter Test, der derartige Parameter messen kann, soll als Teil dieser Erfindung eingeschlossen sein. Wenn zum Beispiel Asthma der behandelte Zustand ist, dann kann das Luftvolumen, das von der Lunge eines Patienten aufgenommen wird, vor und nach der Behandlung zur Messung der Volumenzunahme unter Verwendung eines in dem Fachgebiet anerkannten Verfahrens gemessen werden. Desgleichen kann, wenn eine Entzündung der behandelte Zustand ist, dann der Bereich, der entzündet ist, vor und nach der Behandlung zur Messung der Verringerung des entzündeten Bereiches unter Verwendung eines in dem Fachgebiet anerkannten Verfahrens gemessen werden.

**[0041]** Der Begriff "Zelle" schließt sowohl prokaryotische als auch eukaryotische Zellen ein.

**[0042]** Der Begriff "Tier" schließt einen beliebigen Organismus mit Adenosinrezeptoren oder einen beliebigen Organismus, der gegenüber einem auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustand empfindlich ist, ein. Beispiele von Tieren schließen Hefe, Säuger, Reptilien und Vögel ein. Er schließt auch transgene Tiere ein.

**[0043]** Der Begriff "Säuger" ist in dem Fachgebiet bekannt und soll ein Tier, stärker bevorzugt ein warmblütiges Tier, am meisten bevorzugt Rinder, Schafe, Schweine, Pferde, Hunde, Katzen, Ratten, Mäuse und Menschen einschließen. Säuger, die zum Beispiel gegenüber einem auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustand, einer Entzündung, einem Emphysem, Asthma, Krankheiten des Zentralnervensystems oder akutem Atemnotsyndrom empfindlich sind, sind als Teil dieser Erfindung eingeschlossen.

**[0044]** In einer anderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines N-6-substituierten 7-Deazapurins zum Modulieren von (einem) Adenosinrezeptor(en) in einem Säuger. Geeignete Adenosinrezeptoren schließen die Familien von A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> oder A<sub>3</sub> ein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das N-6-substituierte 7-Deazapurin ein Adenosinrezeptorantagonist.

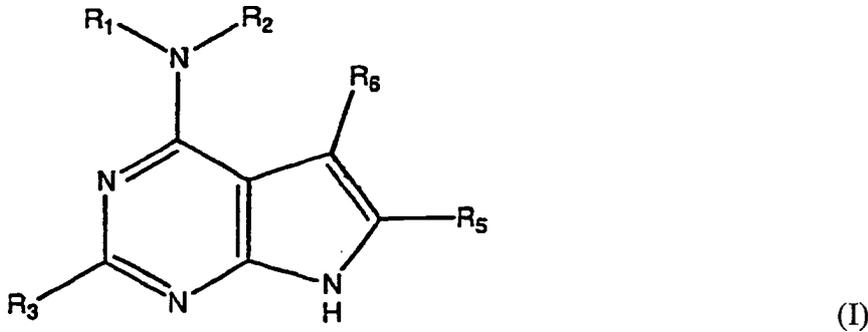
**[0045]** Der Ausdruck "Modulieren eines Adenosinrezeptors" soll die Fälle einschließen, in denen eine Verbindung mit (einem) Adenosinrezeptor(en) wechselwirkt, wobei eine erhöhte, erniedrigte oder anomale physiologische Aktivität, die mit einem Adenosinrezeptor in Verbindung steht, oder nachfolgende Kaskadewirkungen, die sich aus der Modulation des Adenosinrezeptors ergeben, hervorgerufen werden. Physiologische Aktivitäten, die mit Adenosinrezeptoren in Verbindung stehen, schließen die Auslösung von Sedierung, Vasodilatation, Senkung der Herzfrequenz und -kontraktilität, Hemmung der Thrombozytenaggregierbarkeit, Stimulierung der Gluconeogenese, Hemmung der Lipolyse, Öffnung von Kaliumkanälen, Verringerung des Flusses von Calciumkanälen etc. ein.

**[0046]** Die Begriffe "modulieren", "modulierend" und "Modulation" sollen z.B. in dem Kontext der therapeutischen Verfahren der Erfindung die Vorbeugung, Beseitigung oder Hemmung der resultierenden Zunahme einer unerwünschten physiologischen Aktivität, die mit einer anomalen Stimulierung eines Adenosinrezeptors in Verbindung steht, einschließen. In einer anderen Ausführungsform schließt der Begriff „modulieren“ antagonistische Wirkungen, z.B. die Verringerung der Aktivität oder Erzeugung von Mediatoren einer Allergie und allergischen Entzündung, die sich aus der Überstimulierung von (einem) Adenosinrezeptor(en) ergibt, ein. Die therapeutischen Deazapurine der Erfindung können zum Beispiel mit einem Adenosinrezeptor wechselwirken, um zum Beispiel die Adenylatcyclaseaktivität zu hemmen.

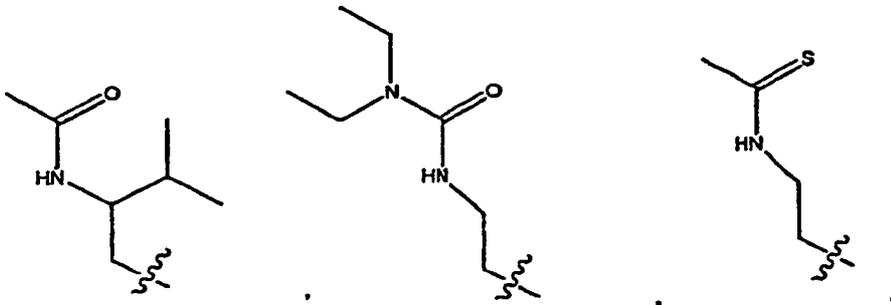
**[0047]** Der Ausdruck "durch eine abweichende Adenosinrezeptoraktivität gekennzeichneten Zustand" soll die Krankheiten, Störungen oder Zustände einschließen, die insofern mit einer abweichenden Stimulierung eines Adenosinrezeptors in Verbindung stehen, als die Stimulierung des Rezeptors eine biochemische und/oder physiologische Kette von Vorgängen, die direkt oder indirekt mit der Krankheit, der Störung oder dem Zustand in Verbindung steht, hervorruft. Diese Stimulierung eines Adenosinrezeptors muss nicht das einzige verursachende Mittel der Krankheit, der Störung oder des Zustandes sein, ist jedoch allein für die Verursachung einiger Symptome verantwortlich, die typischerweise mit der Krankheit, der Störung oder dem Zustand, die/der behandelt wird, in Verbindung stehen. Die abweichende Stimulierung des Rezeptors kann der alleinige Faktor sein oder mindestens ein anderes Mittel kann an dem behandelten Zustand beteiligt sein. Beispiele von Zuständen schließen die vorstehend aufgeführten Krankheitszustände, einschließlich Entzündung, gastrointestinaler Störungen und der durch die Gegenwart einer erhöhten Adenosinrezeptoraktivität manifestierten Symptome, ein. Bevorzugte Beispiele schließen die Symptome, die mit Asthma, allergischer Rhinitis, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Emphysem, Bronchitis, gastrointestinalen Störungen und Glaukom in Verbindung stehen, ein.

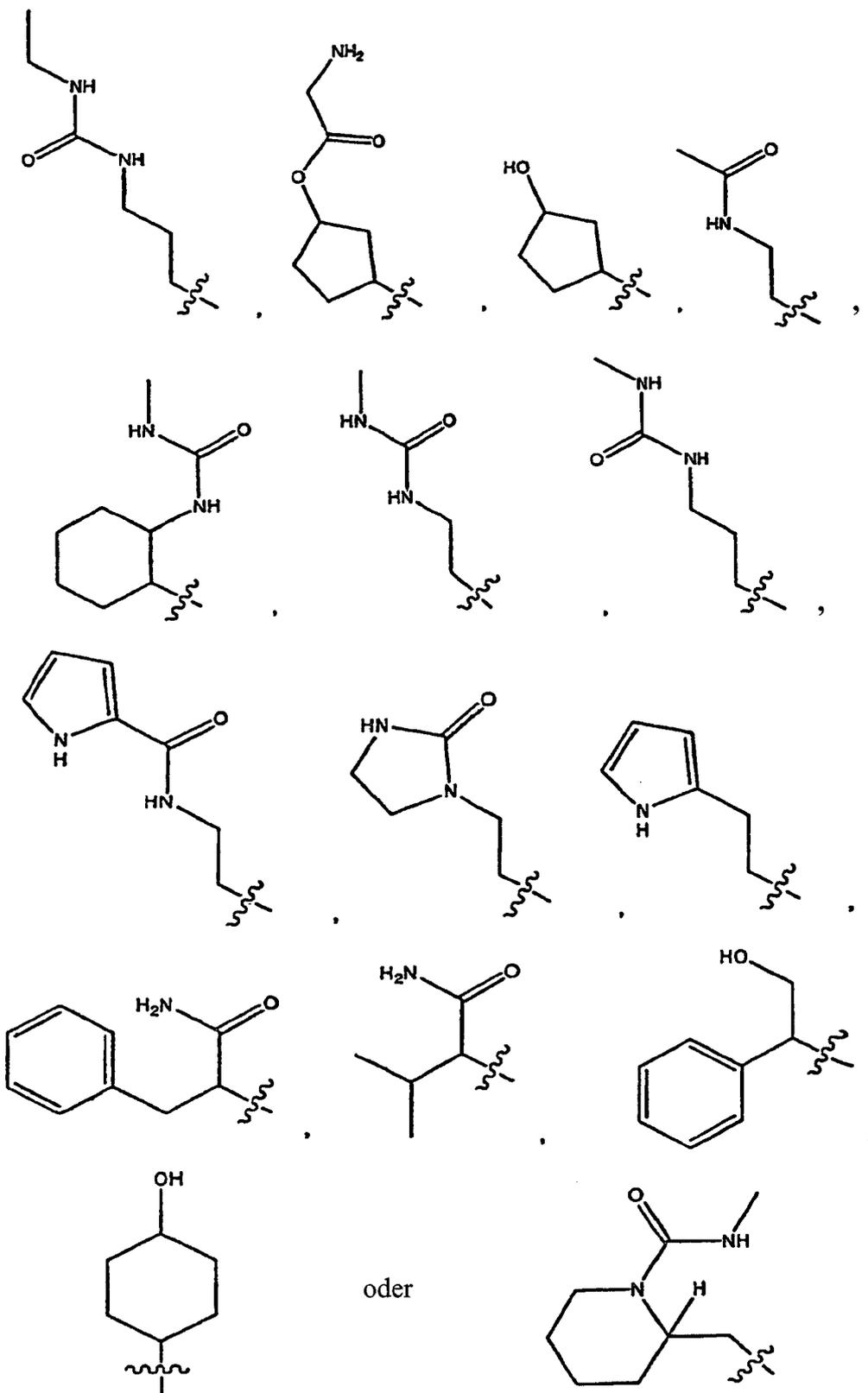
**[0048]** Der Ausdruck "Behandeln oder Behandlung eines durch eine abweichende Adenosinrezeptoraktivität gekennzeichneten Zustands" soll die Linderung oder Verringerung von mindestens einem Symptom, das typischerweise mit dem Zustand in Verbindung steht, einschließen. Die Behandlung schließt auch die Linderung oder Verringerung von mehr als einem Symptom ein. Bevorzugt heilt die Behandlung, z.B. beseitigt im Wesentlichen, die Symptome, die mit dem Zustand in Verbindung stehen.

**[0049]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, N-6-substituierte 7-Deazapurine, mit der Formel I:



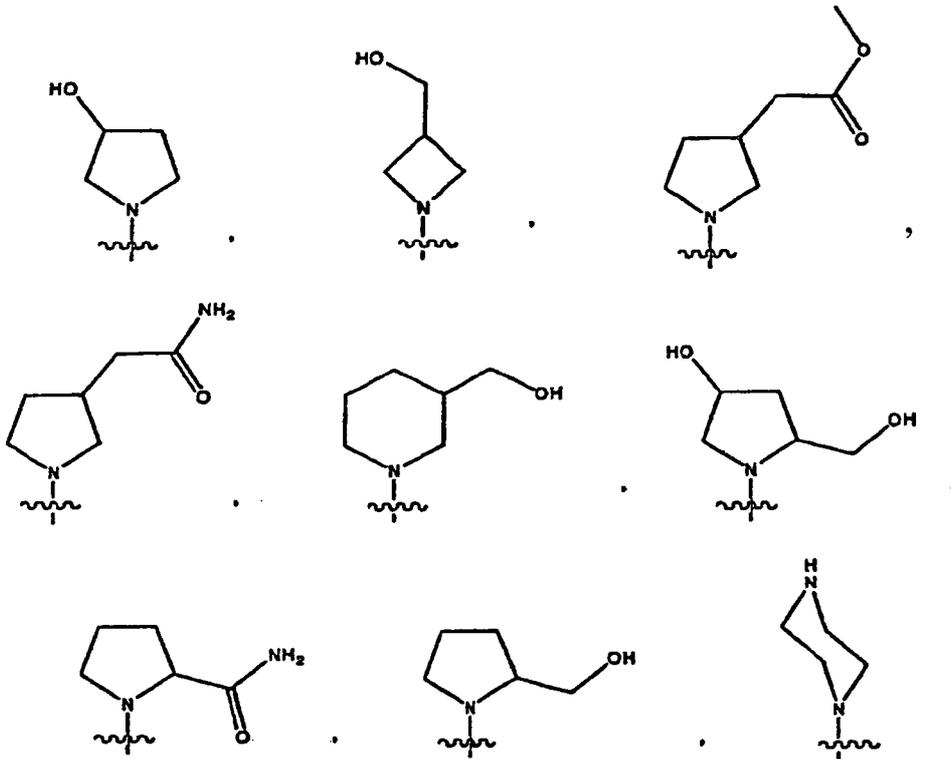
wobei R<sub>1</sub>





oder

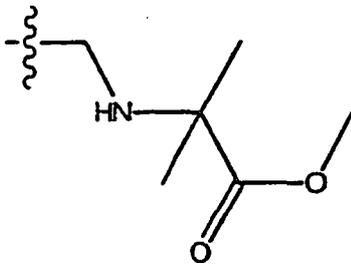
ist; und  
 $R_2$  für H steht; oder  
 $NR_1R_2$  zusammen



sind;

wobei  $R_3$  ein substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Pyrrol, Thiophen, Furan, Thiazol, Imidazol, Triazol, Pyrazol, Pyridin, 2(1H)-Pyridon, 4(1H)-Pyridon, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Isothiazol, Isoxazol, Oxazol, Tetrazol, Naphthyl, Tetralin, Benzofuran, Benzothiophen, 2,3-Dihydroindol, 1H-Indol, Indolyl, Benzpyrazol, 1,3-Benzdioxol, Benzoxazol, Purin, Cumarin, Chromon, Chinolyl, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, Benzimidazol, Chinazolin, Pteridin, 2(1H)-Chinolon, 1(2H)-Isochinolon, 1,4-Benzisoxazin, Benzothiazol, Chinoxalin, Chinolin-N-oxid, Isochinolin-N-oxid, Chinoxalin-N-oxid, Chinazolin-N-oxid, Benzoxazin, Phthalazin oder Cinnolin ist;

wobei  $R_5$  für H,  $CH_3$ , substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Aryl oder Phenyl oder



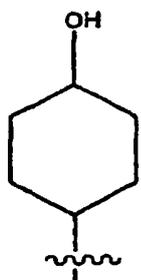
steht; und

wobei  $R_6$  für H,  $CH_3$ , substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl steht;

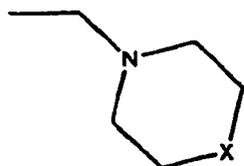
wobei der Substituent, falls vorhanden, Halogen, Hydroxyl, Alkoxy, Alkylcarboxyloxy, Arylcarboxyloxy, Alkoxy-carboxyloxy, Aryloxycarboxyloxy, Carboxylat, Alkylcarboxyl, Alkoxy-carboxyl, Aminocarboxyl, Alkylthiocarboxyl, Phosphat, Phosphonat, Phosphinat, Cyano, Amino, Acylamino, Amidino, Imino, Sulfhydryl, Alkylthio, Arylthio, Thiocarboxylat, Sulfate, Sulfonat, Sulfamoyl, Sulfonamido, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Azido, Heterocyclyl oder Alkylaryl ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon,

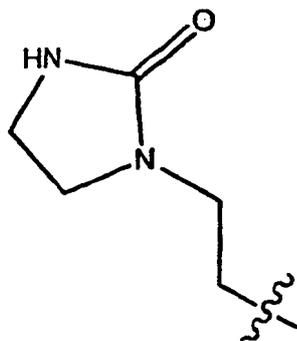
wobei, wenn  $R_1$



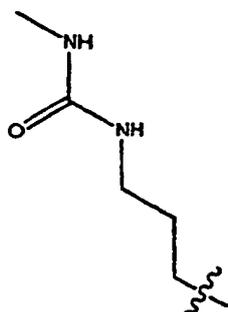
ist,  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$



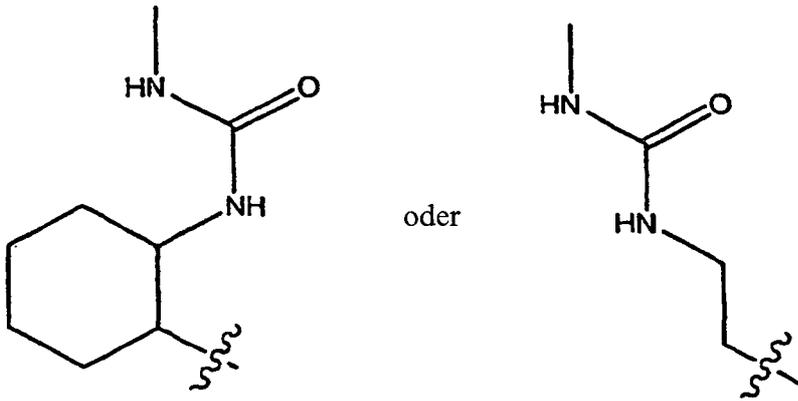
ist; und  $R_6$  für H steht;  
wobei X für O oder S steht; und  
wobei, wenn  $R_1$



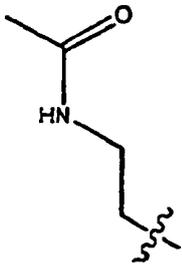
ist;  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$  Phenyl ist; und  
 $R_6$  für H steht;  
wobei, wenn  $R_1$



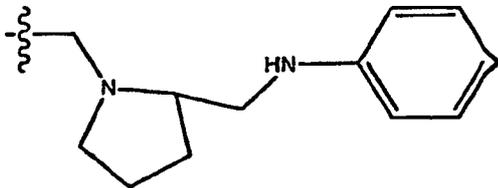
ist,  
 $R_3$  4-Chlorphenyl ist;  
 $R_5$  und  $R_6$  jeweils H darstellen;  
wobei, wenn  $R_1$



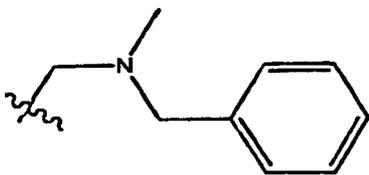
ist,  
 $R_5$  und  $R_6$  jeweils unabhängig H oder Alkyl darstellen;  
 wobei, wenn  $R_1$



ist,  
 $R_3$  Phenyl ist; und  
 $R_5$  und  $R_6$  beide H darstellen; oder  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$



ist;  
 und  $R_6$  für H steht; oder  
 $R_3$  4-Pyridyl ist;  
 $R_5$  für  $\text{CH}_3$  steht; und  $R_6$



ist.

**[0050]** Die Verbindungen der Erfindung können wasserlösliche Prodrugs umfassen, die in WO 99/33815, Internationale Anmeldung Nr. PCT/US98/04595, eingereicht am 9. März 1998 und veröffentlicht am B. Juli 1999, beschrieben sind. Der ganze Inhalt von WO 99/33815 ist hier ausdrücklich durch Bezugnahme aufgenommen. Die wasserlöslichen Prodrugs werden, z.B. durch Esterase-katalysierte Hydrolyse, in vivo zu einem wirksamen Arzneistoff metabolisiert. Beispiele von möglichen Prodrugs schließen Deazapurine mit zum Beispiel  $R_1$  als Cycloalkyl, das mit  $-\text{OC}(\text{O})(\text{Z})\text{NH}_2$  substituiert ist, ein, wobei Z eine Seitenkette einer natürlich oder nicht natürlich vorkommenden Aminosäure oder ein Analogon davon, eine  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  oder  $\omega$ -Aminosäure oder ein Dipeptid ist. Bevorzugte Aminosäureseitenketten schließen die von Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Lysin,  $\alpha$ -Methylalanin, Aminocyclopropan-carbonsäure, Azetidin-2-carbonsäure,  $\beta$ -Alanin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure, Alanin-Alanin

oder Glycin-Alanin ein.

**[0051]** In einer Ausführungsform ist das Deazapurin 4-(cis-3-Hydroxycyclopentyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

**[0052]** In einer anderen Ausführungsform ist das Deazapurin 4-(cis-3-(2-Aminoacetoxy)cyclopentyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidintrifluoressigsäuresalz.

**[0053]** In noch einer anderen Ausführungsform charakterisiert die Erfindung ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines Adenosinrezeptors (z.B. A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> oder bevorzugt A<sub>3</sub>) in einer Zelle in vitro durch Inkontaktbringen der Zelle mit einem N-6-substituierten 7-Deazapurin (z.B. bevorzugt einem Adenosinrezeptorantagonisten).

**[0054]** In einer anderen Ausführungsform charakterisiert die Erfindung die Verwendung einer wirksamen Menge eines N-6-substituierten 7-Deazapurins zur Behandlung von Schädigungen am Auge eines Tiers (z.B. eines Menschen). Bevorzugt ist das N-6-substituierte 7-Deazapurin ein Antagonist von A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptoren in Zellen des Tiers. Die Schädigung ist eine Schädigung der Netzhaut oder der Sehnervpapille und kann akut oder chronisch sein. Die Schädigung kann das Ergebnis von zum Beispiel einem Glaukom, einem Ödem, Ischämie, Hypoxie oder einem Trauma sein.

**[0055]** In einer anderen Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Arzneimittel, das ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin der Erfindung und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.

**[0056]** Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Deazapurins der Erfindung zum Behandeln eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands in einem Tier, so dass die Behandlung eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands in dem Tier erfolgt. Vorteilhafterweise kann der Krankheitszustand eine durch Adenosin vermittelte Störung sein. Beispiele von bevorzugten Krankheitszuständen schließen ein: Störungen des Zentralnervensystems, kardiovaskuläre Störungen, Nierenstörungen, entzündliche Störungen, allergische Störungen, gastrointestinale Störungen, Störungen des Auges und Störungen der Atemwege.

**[0057]** Der Begriff "Alkyl" bezieht sich auf gesättigte, aliphatische Reste, einschließlich geradkettiger Alkylreste, verzweigter Alkylreste, Cycloalkylreste (alicyclischer Reste), alkylsubstituierte Cycloalkylreste und cycloalkylsubstituierte Alkylreste. Der Begriff Alkyl schließt ferner Alkylreste ein, die außerdem Sauerstoff-, Stickstoff-, Schwefel- oder Phosphoratome, die ein oder mehrere Kohlenstoffatome des Kohlenwasserstoffgerüsts ersetzen, z.B. Sauerstoff-, Stickstoff-, Schwefel- oder Phosphoratome, einschließen können. In bevorzugten Ausführungsformen weist ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl 30 oder weniger Kohlenstoffatome in seinem Gerüst (z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> für geradkettig, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> für verzweigt) und stärker bevorzugt 20 oder weniger auf. Desgleichen weisen bevorzugte Cycloalkylreste 4 bis 10 Kohlenstoffatome in ihrer Ringstruktur auf und weisen stärker bevorzugt 5, 6 oder 7 Kohlenstoffatome in der Ringstruktur auf.

**[0058]** Ferner soll der Begriff Alkyl, wie überall in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet, sowohl "unsubstituierte Alkylreste" als auch "substituierte Alkylreste" einschließen, wobei sich die letztgenannten auf Alkyleinheiten mit Substituenten beziehen, die ein Wasserstoffatom an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen des Kohlenwasserstoffgerüsts ersetzen. Derartige Substituenten können zum Beispiel Halogen, Hydroxyl, Alkylcarbonyloxy, Arylcarbonyloxy, Alkoxy-carbonyloxy, Aryloxy-carbonyloxy, Carboxylat, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Alkoxy, Phosphat, Phosphonat, Phosphinat, Cyano, Amino (einschließlich Alkylamino, Dialkylamino, Arylamino, Diarylamino und Alkylarylamino), Acylamino (einschließlich Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Carbamoyl und Ureido), Amidino, Imino, Sulfhydryl, Alkylthio, Arylthio, Thiocarboxylat, Sulfate, Sulfonat, Sulfamoyl, Sulfonamido, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Azido, Heterocyclyl, Alkylaryl oder eine aromatische oder heteroaromatische Einheit einschließen. Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass die an der Kohlenwasserstoffkette substituierten Einheiten, falls zweckmäßig, selbst substituiert sein können. Cycloalkylreste können z.B. mit den vorstehend beschriebenen Substituenten weiter substituiert sein. Eine "Alkylaryl"-einheit ist mit einem Aryl substituiertes Alkyl (z.B. Phenylmethyl (Benzyl)). Der Begriff "Alkyl" schließt auch ungesättigte, aliphatische Reste ein, die in der Länge und der möglichen Substitution zu den vorstehend beschriebenen Alkylresten analog sind, die jedoch mindestens eine Doppel- beziehungsweise Dreifachbindung enthalten.

**[0059]** Der Begriff "Aryl", wie hier verwendet, bezieht sich auf Arylreste, einschließlich 5- und 6-gliedriger, aromatischer Reste mit einem einzelnen Ring, die null bis vier Heteroatome einschließen können, zum Beispiel

Benzol, Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Triazol, Tetrazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyridazin und Pyrimidin und dergleichen. Arylreste schließen auch polycyclische, kondensierte, aromatische Reste, wie Naphthyl, Chinolyl, Indolyl und dergleichen, ein. Die Arylreste mit Heteroatomen in der Ringstruktur können auch als "Arylheterocyclen", "Heteroarylreste" oder "heteroaromatische Verbindungen" bezeichnet werden. Der aromatische Ring kann an einer oder mehreren Ringstellungen mit derartigen Substituenten, wie vorstehend beschrieben, wie zum Beispiel Halogen, Hydroxyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Arylcarbonyloxy, Alkoxy carbonyloxy, Aryloxy carbonyloxy, Carboxylat, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Phosphat, Phosphonat, Phosphinat, Cyano, Amino (einschließlich Alkylamino, Dialkylamino, Arylamino, Diarylamino und Alkylarylamino), Acylamino (einschließlich Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Carbamoyl und Ureido), Amidino, Imino, Sulfhydryl, Alkylthio, Arylthio, Thiocarboxylat, Sulfaten, Sulfonat, Sulfamoyl, Sulfonamido, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Azido, Heterocyclyl, Alkylaryl oder einer aromatischen oder heteroaromatischen Einheit, substituiert sein. Arylreste können auch mit alicyclischen oder heterocyclischen Ringen, die nicht aromatisch sind, kondensiert oder verbrückt sein, um einen Polycyclus (z.B. Tertralin) zu bilden.

**[0060]** Die Begriffe "Alkenyl" und "Alkynyl" beziehen sich auf ungesättigte, aliphatische Reste, die in der Länge und möglichen Substitution den vorstehend beschriebenen Alkylresten entsprechen, die jedoch mindestens eine Doppel- beziehungsweise Dreifachbindung enthalten. Die Erfindung beabsichtigt zum Beispiel Cyano- und Propargylgruppen.

**[0061]** Wenn die Zahl an Kohlenstoffatomen nicht anderes angegeben ist, bedeutet "Niederalkyl", wie hier verwendet, einen Alkylrest, wie vorstehend definiert, der jedoch ein bis zehn Kohlenstoffatome, stärker bevorzugt ein bis sechs Kohlenstoffatome in seiner Gerüststruktur, noch stärker bevorzugt ein bis drei Kohlenstoffatome in seiner Gerüststruktur aufweist. Desgleichen weisen "Niederalkenyl" und "Niederalkynyl" ähnliche Kettenlängen auf.

**[0062]** Die Begriffe "Alkoxyalkyl", "Polyaminoalkyl" und "Thioalkoxyalkyl", beziehen sich auf Alkylreste, wie vorstehend beschrieben, die ferner Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome, die ein oder mehrere Kohlenstoffatome des Kohlenwasserstoffgerüsts ersetzen, z.B. Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome, einschließen.

**[0063]** Die Begriffe "Polycyclyl" oder "polycyclischer Rest" beziehen sich auf einen Rest aus zwei oder mehr cyclischen Ringen (z.B. Cycloalkylreste, Cycloalkenylreste, Cycloalkynylreste, Arylreste und/oder Heterocyclylreste), in denen zwei oder mehr Kohlenstoffe zwei benachbarten Ringen gemeinsam gehören, z.B. die Ringe sind "kondensierte Ringe". Ringe, die durch nicht-benachbarte Atome verbunden sind, werden als "verbrückte" Ringe bezeichnet. Jeder der Ringe des Polycyclus kann mit derartigen Substituenten, wie vorstehend beschrieben, wie zum Beispiel Halogen, Hydroxyl, Alkylcarbonyloxy, Arylcarbonyloxy, Alkoxy carbonyloxy, Aryloxy carbonyloxy, Carboxylat, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Alkoxy, Phosphat, Phosphonat, Phosphinat, Cyano, Amino (einschließlich Alkylamino, Dialkylamino, Arylamino, Diarylamino und Alkylarylamino), Acylamino (einschließlich Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Carbamoyl und Ureido), Amidino, Imino, Sulfhydryl, Alkylthio, Arylthio, Thiocarboxylat, Sulfaten, Sulfonat, Sulfamoyl, Sulfonamido, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Azido, Heterocyclyl, Alkylaryl oder einer aromatischen oder heteroaromatischen Einheit, substituiert sein.

**[0064]** Der Begriff "Heteroatom", wie hier verwendet, bedeutet ein Atom eines beliebigen anderen Elements als Kohlenstoff oder Wasserstoff. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel und Phosphor.

**[0065]** Der Begriff "Aminosäuren" schließt natürlich und nicht natürlich vorkommende Aminosäuren ein, die in Proteinen, wie Glycin, Alanin, Valin, Cystein, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin, Methionin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Glutamin, Asparagin, Lysin, Arginin, Prolin, Histidin, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan, gefunden werden. Aminosäureanaloga schließen Aminosäuren mit verlängerten oder verkürzten Seitenketten oder unterschiedlichen Seitenketten mit geeigneten funktionellen Gruppen ein. Aminosäuren schließen auch D- und L-Stereoisomere einer Aminosäure ein, wenn die Struktur der Aminosäure stereoisomere Formen zulässt. Der Begriff "Dipeptid" schließt zwei oder mehr aneinander gebundene Aminosäuren ein. Dipeptide sind bevorzugt zwei Aminosäuren, die durch eine Peptidbindung aneinander gebunden sind. Besonders bevorzugte Dipeptide schließen zum Beispiel Alanin-Alanin und Glycin-Alanin ein.

**[0066]** Es wird angemerkt, dass die Struktur einiger Verbindungen dieser Erfindung asymmetrische Kohlenstoffatome einschließt und sie somit als Racemate und racemische Gemische, einzelne Enantiomere, diastereomere Gemische und einzelne Diastereomere vorkommen. Alle derartigen isomeren Formen dieser Verbin-

dungen sind ausdrücklich in dieser Erfindung eingeschlossen. Jedes stereogene Kohlenstoffatom kann die R- oder S-Konfiguration aufweisen. Es sollte folglich selbstverständlich sein, dass die aus einer derartigen Asymmetrie entstehenden Isomere (z.B. alle Enantiomere und Diastereomere) im Umfang dieser Erfindung eingeschlossen sind, wenn es nicht anders angegeben ist. Derartige Isomere können durch klassische Trennverfahren und durch eine stereochemisch gesteuerte Synthese in im Wesentlichen reiner Form erhalten werden.

**[0067]** Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel zur Behandlung eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands in einem Säuger, z.B. von respiratorischen Störungen (z.B. Asthma, Bronchitis, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und allergischer Rhinitis), Nierenstörungen, gastrointestinalen Störungen und Störungen des Auges. Das Arzneimittel schließt eine therapeutisch wirksame Menge eines vorstehend beschriebenen N-6 substituierten 7-Deazapurins und einen pharmazeutisch verträglichen Träger ein. Es sollte selbstverständlich sein, dass die therapeutische Behandlung alle der vorstehend beschriebenen Deazapurine einschließt. Es sollte ferner selbstverständlich sein, dass die Deazapurine der Erfindung allein oder in Kombination mit anderen Deazapurinen der Erfindung oder in Kombination mit zusätzlichen therapeutischen Verbindungen, wie zum Beispiel Antibiotika, entzündungshemmenden Mitteln oder Mitteln gegen Krebs, verwendet werden können.

**[0068]** Der Begriff "Antibiotikum" ist in dem Fachgebiet bekannt und soll die durch wachsende Mikroorganismen und synthetische Derivate davon hergestellte Substanzen einschließen, die das Wachstum von Krankheitserregern ausschalten oder hemmen und gegenüber dem Krankheitserreger selektiv toxisch sind, während sie minimale oder keine schädlichen Wirkungen beim infizierten Wirtstier erzeugen. Geeignete Beispiele von Antibiotika schließen die prinzipiellen Klassen von Aminoglycosiden, Cephalosporinen, Chloramphenicolen, Fusidinsäuren, Makroliden, Penicillinen, Polymixinen, Tetracyclinen und Streptomycinen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

**[0069]** Der Begriff "entzündungshemmendes Mittel" ist in dem Fachgebiet bekannt und soll die Mittel einschließen, die auf den Körpermechanismus einwirken, ohne direkt dem ursächlichen Erreger der Entzündung entgegenzuwirken, wie Glucocorticoide, Aspirin, Ibuprofen, NSAIDS etc.

**[0070]** Der Begriff "Mittel gegen Krebs" ist in dem Fachgebiet bekannt und soll die Mittel einschließen, die das Wachstum von Krebszellen verringern, beseitigen oder ihm vorbeugen, bevorzugt ohne andere physiologische Funktionen nachteilig zu beeinflussen. Repräsentative Beispiele schließen Cisplatin und Cyclophosphamid ein.

**[0071]** Wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Arzneimittel an Menschen und Säuger verabreicht werden, können sie als solche oder als ein Arzneimittel, das zum Beispiel 0,1 bis 99,5% (stärker bevorzugt 0,5 bis 90%) des Wirkstoffs in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthält, verabreicht werden.

**[0072]** Der Ausdruck "pharmazeutisch verträglicher Träger", wie hier verwendet, bedeutet ein pharmazeutisch verträgliches Material, eine pharmazeutisch verträgliche Zusammensetzung oder ein pharmazeutisch verträgliches Vehikel, wie einen flüssigen oder festen Füllstoff, ein Verdünnungsmittel, einen Exzipienten, ein Lösungsmittel oder ein Einkapselungsmaterial, der/das am Tragen oder Transportieren von (einer) Verbindung(en) der vorliegenden Erfindung im Patienten oder zum Patienten beteiligt ist, so dass sie ihre beabsichtigte Funktion erfüllen kann (können). Typischerweise werden derartige Verbindungen von einem Organ oder Teil des Körpers zu einem anderen Organ oder Teil des Körpers getragen oder transportiert. Jeder Träger muss in dem Sinn "verträglich" sein, als er mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel und für den Patienten nicht schädlich ist. Einige Beispiele von Materialien, die als pharmazeutisch verträgliche Träger dienen können, schließen Zucker, wie Lactose, Glucose und Saccharose; Stärken, wie Maisstärke und Kartoffelstärke; Cellulose und ihre Derivate, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose und Celluloseacetat; pulverisierten Tragant; Malz; Gelatine; Talk; Exzipienten, wie Kakaobutter und Suppositoriumwachse; Öle, wie Erdnussöl, Baumwollsamöl, Distelöl, Sesamöl, Olivenöl, Maiskeimöl und Sojabohnenöl; Glycole, wie Propylenglycol; Polyole, wie Glycerin, Sorbit, Mannit und Polyethylenglycol; Ester, wie Ethyloleat und Ethyllaurat; Agar; Puffersubstanzen, wie Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid; Alginsäure; pyrogenfreies Wasser; isotonische Kochsalzlösung; Ringer-Lösung; Ethylalkohol; Phosphatpufferlösungen und andere nichttoxische, kompatible Substanzen, die in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, ein.

**[0073]** Wie vorstehend aufgezeigt, können bestimmte Ausführungsformen der vorliegenden Verbindungen eine basische funktionelle Gruppe, wie Amino oder Alkylamino, enthalten und sind somit zur Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen mit pharmazeutisch verträglichen Säuren in der Lage. Der Begriff "pharma-

zeitisch verträgliche Salze" bezieht sich in dieser Hinsicht auf die verhältnismäßig nichttoxischen, anorganischen und organischen Säureadditionssalze von Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Diese Salze können während der Endisolierung und Reinigung der Verbindungen der Erfindung oder durch getrenntes Umsetzen einer gereinigten Verbindung der Erfindung in Form ihrer freien Base mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure und Isolieren des so gebildeten Salzes in situ hergestellt werden. Repräsentative Salze schließen das Hydrobromid-, Hydrochlorid-, Sulfat-, Hydrogensulfat-, Phosphat-, Nitrat-, Acetat-, Valerat-, Oleat-, Palmitat-, Stearat-, Laurat-, Benzoat-, Lactat-, Phosphat-, Tosylat-, Citrat-, Maleat-, Fumarat-, Succinat-, Tartrat-, Naphthylat-, Mesylat-, Glucoheptonat-, Lactobionat- und Laurylsulfonatsalz und dergleichen ein. (Siehe z.B. Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

**[0074]** In anderen Fällen können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine oder mehrere saure funktionelle Gruppen enthalten und sind somit zur Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen mit pharmazeutisch verträglichen Basen in der Lage. Der Begriff "pharmazeutisch verträglichen Salze" bezieht sich in diesen Fällen auf die verhältnismäßig nichttoxischen, anorganischen und organischen Basenadditionssalze von Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Diese Salze können ebenso während der Endisolierung und Reinigung der Verbindungen oder durch getrenntes Umsetzen der gereinigten Verbindung in Form ihrer freien Säure mit einer geeigneten Base, wie dem Hydroxid, Carbonat oder Hydrogencarbonat eines pharmazeutisch verträglichen Metallkations, mit Ammoniak oder mit einem pharmazeutisch verträglichen, organischen, primären, sekundären oder tertiären Amin in situ hergestellt werden. Repräsentative Alkali- oder Erdalkalisalze schließen die Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- und Aluminiumsalze und dergleichen ein. Repräsentative organische Amine, die für die Bildung von Basenadditionssalzen verwendbar sind, schließen Ethylamin, Diethylamin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Piperazin und dergleichen ein.

**[0075]** Der Begriff "pharmazeutisch verträgliche Ester" bezieht sich auf die verhältnismäßig nichttoxischen veresterten Produkte der Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Diese Ester können während der Endisolierung und Reinigung der Verbindungen oder durch getrenntes Umsetzen der gereinigten Verbindung in Form ihrer freien Säure oder ihres Hydroxyls mit einem geeigneten Veresterungsmittel in situ hergestellt werden. Die Carbonsäuren können durch die Behandlung mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators in Ester umgewandelt werden. Die Hydroxyl enthaltenden Derivate können durch die Behandlung mit einem Veresterungsmittel, wie Alkanoylhalogeniden, in Ester umgewandelt werden. Es ist ferner beabsichtigt, dass der Begriff Niederkohlenwasserstoffeste, die unter physiologischen Bedingungen solvatisiert werden können, z.B. Alkylester, Methyl-, Ethyl- und Propylester, einschließt. (Siehe zum Beispiel Berge et al., vorstehend.)

**[0076]** Die Erfindung beabsichtigt ferner die Verwendung von Prodrugs, die in vivo in die therapeutischen Verbindungen der Erfindung umgewandelt werden (siehe z.B. R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Kapitel 8). Derartige Prodrugs können für eine Änderung der Bioverteilung (z.B. um Verbindungen zu ermöglichen, die nicht typischerweise in die reaktive Stelle der Protease eintreten) oder der Pharmakokinetik der therapeutischen Verbindung verwendet werden. Zum Beispiel kann eine Carbonsäuregruppe, z.B. mit einer Methylgruppe oder einer Ethylgruppe, verestert werden, wobei sich ein Ester ergibt. Wenn der Ester einem Patienten verabreicht wird, wird der Ester enzymatisch oder nichtenzymatisch, reduktiv oder hydrolytisch gespalten, wobei der anionische Rest freigesetzt wird. Ein anionischer Rest kann mit Einheiten (z.B. Acyloxymethylestern) verestert sein, die abgespalten werden, wobei ein Zwischenprodukt freigesetzt wird, das sich nachfolgend zersetzt, wobei sich der Wirkstoff ergibt. In einer anderen Ausführungsform ist die Prodrug eine reduzierte Form eines Sulfats oder Sulfonats, z.B. ein Thiol, das in vivo zu der therapeutischen Verbindung oxidiert wird. Ferner kann eine anionische Einheit zu einem Rest verestert werden, der aktiv in vivo transportiert wird, oder der selektiv von Zielorganen aufgenommen wird. Der Ester kann so ausgewählt werden, dass ein spezifisches gezieltes Einwirken der therapeutischen Einheiten auf besondere reaktive Stellen, wie nachstehend für Trägereinheiten beschrieben, ermöglicht wird.

**[0077]** Netzmittel, Emulgatoren und Gleitmittel, wie Natriumlaurylsulfat und Magnesiumstearat, sowie Farbmittel, Trennmittel, Dragierungsmittel, Süßungsmittel, Geschmacksstoffe und Parfümierungsmittel, Konservierungsmittel und Antioxidationsmittel können ebenfalls in den Zusammensetzungen vorhanden sein.

**[0078]** Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Antioxidationsmitteln schließen ein: wasserlösliche Antioxidationsmittel, wie Ascorbinsäure, Cysteinhydrochlorid, Natriumhydrogensulfat, Natriumdisulfid, Natriumsulfat und dergleichen; öllösliche Antioxidationsmittel, wie Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxyanisol (BHA), butyliertes Hydroxytoluol (BHT), Lecithin, Propylgallat,  $\alpha$ -Tocopherol und dergleichen; und Metallchelatlöser, wie Citronensäure, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Sorbit, Weinsäure, Phosphorsäure und dergleichen.

**[0079]** Formulierungen der vorliegenden Erfindung schließen die zur oralen, nasalen, topischen, transderma-

len, bukkalen, sublingualen, rektalen, vaginalen und/oder parenteralen Verabreichung geeigneten ein. Die Formulierungen können bequemerweise in einer Einheitsdosierungsform dargereicht werden und können durch beliebige Verfahren, die in dem Fachgebiet der Pharmazie allgemein bekannt sind, hergestellt werden. Die Menge des Wirkstoffs, die mit einem Trägermaterial kombiniert werden kann, um eine Einzeldosierungsform herzustellen, ist im Allgemeinen die Menge der Verbindung, die eine therapeutische Wirkung erzeugt. Im Allgemeinen liegt diese Menge, ausgehend von 100 Prozent, im Bereich von etwa 1 Prozent bis etwa 99 Prozent des Wirkstoffs, bevorzugt von etwa 5 Prozent bis etwa 70 Prozent, am meisten bevorzugt von etwa 10 Prozent bis etwa 30 Prozent.

**[0080]** Herstellungsverfahren dieser Formulierungen oder Zusammensetzungen schließen den Schritt des Zusammenbringens einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit dem Träger und gegebenenfalls einem oder mehreren Hilfsstoffen ein. Im Allgemeinen werden die Formulierungen durch gleichmäßiges und inniges Zusammenbringen einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beiden und dann, falls notwendig, Formen des Produkts hergestellt.

**[0081]** Formulierungen der Erfindung, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, können in Form von Kapseln, Cachets, Pillen, Tabletten, Pastillen (unter Verwendung einer geschmackgebenden Basis, in der Regel Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant), Pulvern, Granulatkörnern oder als eine Lösung oder eine Suspension in einer wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeit oder als eine flüssige Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion oder als ein Elixir oder Sirup oder als Pastillen (unter Verwendung einer inerten Basis, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum) und/oder als Mundwasser und dergleichen, die jeweils eine vorher festgelegte Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung als Wirkstoff enthalten, vorliegen. Eine Verbindung der vorliegenden Erfindung kann auch als ein Bolus, Electuarium oder eine Paste verabreicht werden.

**[0082]** In festen Dosierungsformen der Erfindung zur oralen Verabreichung (Kapseln, Tabletten, Pillen, Dragees, Pulver, Granulatkörner und dergleichen) wird der Wirkstoff mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern, wie Natriumcitrat oder Dicalciumphosphat, und/oder einem beliebigen der Folgenden gemischt: Füllstoffe oder Streckmittel, wie Stärken, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannit und/oder Kieselsäure; Bindemittel, wie zum Beispiel Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Saccharose und/oder Gummi arabicum; Feuchthaltemittel, wie Glycerin; Sprengmittel, wie Agar-Agar, Calciumcarbonat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmte Silikate und Natriumcarbonat; Lösungsverzögerungsmittel, wie Paraffin; Absorptionsbeschleuniger, wie quartäre Ammoniumverbindungen; Netzmittel, wie zum Beispiel Cetylalkohol und Glycerinmonostearat; Absorptionsmittel, wie Kaolin- und Bentonitton; Gleitmittel, wie Talk, Calciumstearat, Magnesiumstearat, feste Polyethylenglycole, Natriumlaurylsulfat und Gemische davon; und Farbmittel. In Fall von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Arzneimittel auch Puffersubstanzen umfassen. Feste Zusammensetzungen eines ähnlichen Typs können auch als Füllstoffe in gefüllten Weich- oder Hartgelatine kapseln unter Verwendung derartiger Exzipienten, wie Lactose oder Milchzucker sowie Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht und dergleichen, verwendet werden.

**[0083]** Eine Tablette kann durch Pressen oder Formen, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, hergestellt werden. Gepresste Tabletten können unter Verwendung eines Bindemittels (zum Beispiel Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose), Gleitmittels, inerten Verdünnungsmittels, Konservierungsmittels, Sprengmittels (zum Beispiel Natriumstärkeglycolat oder vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose), oberflächenaktiven Mittels oder Dispergiermittels hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen eines Gemisches der pulverisierten Verbindung, die mit einem inerten, flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet wurde, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

**[0084]** Die Tabletten und andere feste Dosierungsformen der Arzneimittel der vorliegenden Erfindung, wie Dragees, Kapseln, Pillen und Granulatkörner, können gegebenenfalls eingekerbt oder mit Überzügen und Hüllen, wie magensaftresistenten Überzügen und anderen Überzügen, die in dem Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierungen allgemein bekannt sind, hergestellt werden. Sie können auch so formuliert werden, dass eine langsame oder gesteuerte Freisetzung des Wirkstoffs darin bereitgestellt wird, indem zum Beispiel Hydroxypropylmethylcellulose in verschiedenen Anteilen zur Bereitstellung des gewünschten Freisetzungssprofils, andere Polymermatrizes, Liposomen und/oder Mikrokügelchen verwendet werden. Sie können zum Beispiel durch Filtration durch ein Bakterienrückhaltefilter oder durch Einbringen von Sterilisierungsmitteln in Form von sterilen, festen Zusammensetzungen, die in sterilem Wasser gelöst werden können, oder einem anderen sterilen, injizierbaren Medium direkt vor der Verwendung sterilisiert werden. Diese Zusammensetzungen können auch gegebenenfalls Trübungsmittel enthalten und können eine derartige Zusammensetzung aufweisen, dass sie den (die) Wirkstoff(e) nur oder vorzugsweise in einem bestimmten Teil des Gastrointestinaltrakts,

gegebenenfalls auf verzögerte Art und Weise, freisetzen. Beispiele von Einbettungszusammensetzungen, die verwendet werden können, schließen polymere Substanzen und Wachse ein. Der Wirkstoff kann auch, falls geeignet, mit einem oder mehreren der vorstehend beschriebenen Exzipienten in mikroverkapselter Form vorliegen.

**[0085]** Flüssige Dosierungsformen zur oralen Verabreichung der Verbindungen der Erfindung schließen pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Mikroemulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere ein. Zusätzlich zum Wirkstoff können die flüssigen Dosierungsformen inerte Verdünnungsmittel, die gewöhnlich in dem Fachgebiet verwendet werden, wie zum Beispiel Wasser oder andere Lösungsmittel, löslichmachende Mittel und Emulgatoren, wie Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol, Öle (im besonderen Baumwollsaamen-, Erdnuss-, Maiskeim-, Keim-, Oliven-, Rizinus- und Sesamöl), Glycerin, Tetrahydrofurylalkohol, Polyethylenglycole und Fettsäureester von Sorbitan und Gemische davon, enthalten.

**[0086]** Neben inerten Verdünnungsmitteln können die oralen Zusammensetzungen auch Hilfsstoffe, wie Netzmittel, Emulgiermittel und Suspendiermittel, Süßungsmittel, Geschmacksstoffe, Färbemittel, Parfümierungsmittel und Konservierungsmittel, einschließen.

**[0087]** Suspensionen können zusätzlich zu den Wirkstoffen Suspendiermittel, wie zum Beispiel ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant und Gemische davon, enthalten.

**[0088]** Formulierungen der Arzneimittel der Erfindung zur rektalen oder vaginalen Verabreichung können als Suppositorium dargereicht werden, das durch Mischen von einer oder mehreren Verbindungen der Erfindung mit einem oder mehreren geeigneten nichtreizenden Exzipienten oder Trägern, umfassend zum Beispiel Kakaobutter, Polyethylenglycol, ein Suppositorienwachs oder ein Salicylat, hergestellt werden kann, und das bei Raumtemperatur fest, jedoch bei Körpertemperatur flüssig ist und daher im Rektum oder in der Vaginalhöhle schmilzt und den Wirkstoff freisetzt.

**[0089]** Formulierungen der vorliegenden Erfindung, die zur vaginalen Verabreichung geeignet sind, schließen auch Pessarien, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen ein, die derartige Träger, von denen im Fachgebiet bekannt ist, dass sie geeignet sind, enthalten.

**[0090]** Dosierungsformen für die topische oder transdermale Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung schließen Pulver, Sprays, Salben, Pasten, Cremes, Lotionen, Gele, Lösungen, Pflaster und Inhalationsmittel ein. Der Wirkstoff kann unter sterilen Bedingungen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und mit beliebigen Konservierungsmitteln, Puffern oder Treibmitteln, die erforderlich sein können, gemischt werden.

**[0091]** Die Salben, Pasten, Cremes und Gele können zusätzlich zu einem Wirkstoff dieser Erfindung Exzipienten, wie tierische und pflanzliche Fette, Öle, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglycole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talk und Zinkoxid oder Gemische davon, enthalten.

**[0092]** Pulver und Sprays können zusätzlich zu einer Verbindung dieser Erfindung Exzipienten, wie Lactose, Talk, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikate und Polyamidpulver oder Gemische dieser Substanzen, enthalten. Sprays können ferner handelsübliche Treibmittel, wie Chlorfluorkohlenwasserstoffe und flüchtige, unsubstituierte Kohlenwasserstoffe, wie Butan und Propan, enthalten.

**[0093]** Transdermale Pflaster weisen den zusätzlichen Vorteil der Bereitstellung einer gesteuerten Abgabe einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an den Körper auf. Derartige Dosierungsformen können durch Lösen oder Dispergieren der Verbindung in dem passenden Medium hergestellt werden. Absorptionsverstärker können auch verwendet werden, um den Fluss der Verbindung über die Haut zu erhöhen. Die Geschwindigkeit eines derartigen Flusses kann entweder durch die Bereitstellung einer geschwindigkeitsbestimmenden Membran oder Dispergieren des Wirkstoffs in einer Polymermatrix oder einem Gel gesteuert werden.

**[0094]** Ophthalmische Formulierungen, Augensalben, Pulver, Lösungen und dergleichen sind auch innerhalb des Umfangs dieser Erfindung beabsichtigt. Die Arzneimittelzubereitung ist bevorzugt eine ophthalmische Formulierung (z.B. eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung, eine systemische Formulierung oder eine chirurgische Irrigationslösung).

**[0095]** Die ophthalmischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung können ein oder mehrere Deazapurine und ein pharmazeutisch verträgliches Vehikel einschließen. Verschiedene Typen von Vehikeln können verwendet werden. Die Vehikel sind im Allgemeinen von Natur aus wässrig. Wässrige Lösungen sind, basierend auf der Art der Formulierung sowie der Fähigkeit des Patienten, derartige Zusammensetzungen mittels Instillation von ein bis zwei Tropfen der Lösungen leicht in die betroffenen Augen zu verabreichen, im Allgemeinen bevorzugt. Die Deazapurine der vorliegenden Erfindung können jedoch auch leicht in andere Arten von Zusammensetzungen, wie Suspensionen, viskose oder halbviskose Gele oder andere Arten von festen oder halbfesten Zusammensetzungen, eingebracht werden. Die ophthalmischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch verschiedene andere Bestandteile, wie Puffer, Konservierungsmittel, Co-Lösungsmittel und Viskositätsbildner, einschließen.

**[0096]** Ein geeignetes Puffersystem (z.B. Natriumphosphat, Natriumacetat oder Natriumborat) kann zugegeben werden, um eine Abweichung des pH-Werts unter Lagerungsbedingungen zu verhindern.

**[0097]** Ophthalmische Produkte werden typischerweise in Form von Mehrfachdosen verpackt. Konservierungsmittel sind somit erforderlich, um eine mikrobielle Kontamination während der Verwendung zu verhindern. Geeignete Konservierungsmittel schließen ein: Benzalkoniumchlorid, Thimerosal, Chlorbutanol, Methylparaben, Propylparaben, Phenylethylalkohol, Dinatriumedetat, Sorbinsäure, Polyquaternium-1 oder andere Mittel, die Fachleuten bekannt sind. Derartige Konservierungsmittel werden typischerweise in einer Konzentration von 0,001 bis 1,0 Gew.-%/Volumen ("Gew.-%/Vol.") verwendet.

**[0098]** Wenn die Deazapurine der vorliegenden Erfindung während intraokulärer chirurgischer Verfahren, wie durch eine retrobulbäre oder periokuläre Injektion und intraokuläre Perfusion oder Injektion, verabreicht werden, ist die Verwendung von ausgewogenen Salzirrigationslösungen als Vehikel am meisten bevorzugt. BSS® Sterile Irrigating Solution und BSS Plus® Sterile Intraocular Irrigating Solution (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, USA) sind Beispiele physiologisch ausgewogener intraokulärer Irrigationslösungen. Der letztgenannte Typ von Lösung ist in dem U.S.-Pat. Nr. 4,550,022 (Garabedian et al.) beschrieben, dessen gesamter Inhalt in der vorliegenden Beschreibung hier durch Bezugnahme aufgenommen ist. Retrobulbäre und periokuläre Injektionen sind Fachleuten bekannt und sind in zahlreichen Veröffentlichungen, einschließlich zum Beispiel Ophthalmic Surgery: Principles of Practice, Hrsg. G. L. Spaeth, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., U.S.A., S. 85–87 (1990), beschrieben.

**[0099]** Wie vorstehend gezeigt, ist die Verwendung von Deazapurinen zur Vorbeugung oder Verringerung einer Schädigung am Netzhautgewebe und Sehnervpapillengewebe auf zellulärer Ebene ein besonders wichtiger Aspekt einer Ausführungsform der Erfindung. Ophthalmische Zustände, die behandelt werden können, schließen Retinopathien, Makulardegeneration, okuläre Ischämie, Glaukom und eine Schädigung, die mit Verletzungen an ophthalmischen Geweben in Verbindung steht, wie ischämiebedingte Reperfusionsschäden, photochemische Verätzungen, Verätzungen, die mit einer Augen Chirurgie in Verbindung stehen, besonders Verätzungen an der Netzhaut oder Sehnervpapille durch Lichteinwirkung oder chirurgische Instrumente, ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Die Verbindungen können auch als Zusatz zu ophthalmischer Chirurgie, wie bei einer vitrealen oder subkonjunktivalen Injektion im Anschluss an eine ophthalmische Chirurgie, verwendet werden. Die Verbindungen können zur akuten Behandlung temporärer Zustände verwendet werden oder können, besonders im Fall einer degenerativen Erkrankung, kontinuierlich verabreicht werden. Die Verbindungen können, besonders vor einer Augen Chirurgie oder nichtinvasiven ophthalmischen Verfahren oder anderen Chirurgiearten, auch prophylaktisch verwendet werden.

**[0100]** Arzneimittelzusammensetzungen dieser Erfindung, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind, umfassen eine oder mehrere Verbindungen der Erfindung in Kombination mit einer oder mehreren pharmazeutisch verträglichen, sterilen, isotonischen, wässrigen oder nichtwässrigen Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Emulsionen oder sterilen Pulvern, die kurz vor der Verwendung in sterilen, injizierbaren Lösungen oder Dispersionen rekonstituiert werden können, die Antioxidationsmittel, Puffer, bakteriostatische Mittel, gelöste Stoffe, welche die Formulierung zum Blut des beabsichtigten Empfängers isotonisch machen, oder Suspensions- oder Verdickungsmittel enthalten können.

**[0101]** Beispiele geeigneter wässriger und nichtwässriger Träger, die in den Arzneimitteln der Erfindung verwendet werden können, schließen Wasser, Ethanol, Polyole (wie Glycerin, Propylenglycol, Polyethylenglycol und dergleichen) und geeignete Gemische davon, pflanzliche Öle, wie Olivenöl, und injizierbare organische Ester, wie Ethyloleat, ein. Eine passende Fließfähigkeit kann zum Beispiel durch die Verwendung von Überzugsmaterialien, wie Lecithin, durch die Aufrechterhaltung der erforderlichen Teilchengröße im Fall von Dispersionen und durch die Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln aufrechterhalten werden.

**[0102]** Diese Zusammensetzungen können auch Hilfsstoffe, wie Konservierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel und Dispergiermittel enthalten. Eine Verhinderung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch den Einschluss verschiedener antibakterieller und antifungaler Mittel, zum Beispiel Paraben, Chlorbutanol, Phenolsorbinsäure und dergleichen, sichergestellt werden. Es kann auch wünschenswert sein, isotonische Mittel, wie Zucker, Natriumchlorid und dergleichen, in die Zusammensetzungen einzuschließen. Zusätzlich kann eine verlängern Absorption der injizierbaren pharmazeutischen Form durch den Einschluss von Mitteln, welche die Absorption verzögern, wie Aluminiummonostearat und Gelatine, zustande gebracht werden.

**[0103]** In einigen Fällen ist es wünschenswert, die Absorption eines Arzneistoffs aus der subkutanen oder intramuskulären Injektion zu verlangsamen, um die Wirkung des Arzneistoffs zu verlängern. Dies kann durch die Verwendung einer flüssigen Suspension eines kristallinen oder amorphen Materials mit einer schlechten Wasserlöslichkeit erreicht werden. Die Geschwindigkeit der Absorption des Arzneistoffs hängt dann von seiner Lösungsgeschwindigkeit ab, die wiederum von der Kristallgröße und kristallinen Form abhängen kann. In einer anderen Ausführungsform wird die verzögerte Absorption einer parenteral verabreichten Arzneistoffform durch Lösen oder Suspendieren des Arzneistoffs in einem Ölvehikel erreicht.

**[0104]** Injizierbare Depotformen werden durch die Bildung von Mikroverkapselungsmatrizes der vorliegenden Verbindungen in biologisch abbaubaren Polymeren, wie Polylactid-Polyglycolid, hergestellt. Abhängig von dem Verhältnis Arzneistoff zu Polymer und der Art des verwendeten besonderen Polymers kann die Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung gesteuert werden. Beispiele anderer biologisch abbaubarer Polymere schließen Poly(orthoester) und Poly(anhydride) ein. Injizierbare Depotformulierungen werden auch durch den Einschluss des Arzneistoffs in Liposomen oder Mikroemulsionen, die mit Körpergewebe kompatibel sind, hergestellt.

**[0105]** Die Präparate der vorliegenden Erfindung können oral, parenteral, topisch oder rektal verabreicht werden. Sie werden natürlich durch Formen, die für den jeweiligen Verabreichungsweg geeignet sind, verabreicht. Sie werden zum Beispiel in Form von Tabletten oder Kapseln, durch Injektion, Inhalation, ein Augenwasser, eine Salbe, ein Suppositorium etc.; Verabreichung durch Injektion, Infusion oder Inhalation; topisch durch eine Lotion oder eine Salbe und rektal durch Suppositorien verabreicht. Die orale Verabreichung ist bevorzugt.

**[0106]** Die Ausdrücke "parenterale Verabreichung" und "parenteral verabreicht", wie hier verwendet, bedeuten andere Verabreichungsarten als die enterale und topische Verabreichung, in der Regel durch Injektion, und schließen ohne Einschränkung intravenöse, intramuskuläre, intraarterielle, intrathekale, intrakapsuläre, intraorbitale, intrakardiale, intradermale, intraperitoneale, transtracheale, subkutane, subkutikuläre, intraartikuläre, subkapsuläre, subarachnoidale, intraspinale und intrasternale Injektion und Infusion ein.

**[0107]** Die Ausdrücke "systemische Verabreichung" "systemisch verabreicht", "periphere Verabreichung" und "peripher verabreicht", wie hier verwendet, bedeuten eine andere Verabreichung einer Verbindung, eines Arzneistoffs oder eines anderen Materials als direkt in das Zentralnervensystem, zum Beispiel eine subkutane Verabreichung, so dass sie/er/es in das System des Patienten eintritt und somit dem Stoffwechsel und anderen ähnlichen Prozessen unterliegt.

**[0108]** Diese Verbindungen können Menschen und anderen Tieren zur Therapie auf einem beliebigen geeigneten Verabreichungsweg, einschließlich oral, nasal, wie zum Beispiel durch ein Spray, rektal, intravaginal, parenteral, intrazisternal und topisch, wie durch Pulver, Salben oder Tropfen, einschließlich bukkal und sublingual, verabreicht werden.

**[0109]** Ohne Rücksicht auf den gewählten Verabreichungsweg werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die in einer geeigneten hydratisierten Form verwendet werden können, und/oder die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung durch herkömmliche Verfahren, die Fachleuten bekannt sind, in pharmazeutisch verträglichen Dosierungsformen formuliert.

**[0110]** Die tatsächlichen Dosierungshöhen der Wirkstoffe in den Arzneimitteln dieser Erfindung können so variiert werden, dass eine Menge des Wirkstoffs erhalten wird, die eine Erzielung der gewünschten therapeutischen Antwort für einen speziellen Patienten, eine spezielle Zusammensetzung und eine spezielle Verabreichungsart bewirkt, ohne für den Patienten toxisch zu sein.

**[0111]** Die gewählte Dosierungshöhe hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, einschließlich der Wirksamkeit der verwendeten besonderen Verbindung der vorliegenden Erfindung oder des Esters, Salzes oder Amids davon, des Verabreichungswegs, der Verabreichungszeit, der Ausscheidungsgeschwindigkeit der verwend-

ten besonderen Verbindung, der Dauer der Behandlung, anderer Arzneistoffe, Verbindungen und/oder Materialien, die in Kombination mit der verwendeten besonderen Verbindung verwendet werden, des Alters, des Geschlechts, des Gewichts, des Zustands, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der früheren medizinischen Geschichte des behandelten Patienten und ähnlicher Faktoren, die in den medizinischen Fachgebieten allgemein bekannt sind.

**[0112]** Ein Arzt oder Tierarzt mit einer durchschnittlichen Fachkenntnis kann die wirksame Menge des erforderlichen Arzneimittels leicht bestimmen und verschreiben. Der Arzt oder Tierarzt kann zum Beispiel mit Dosen der in dem Arzneimittel verwendeten Verbindungen der Erfindung in einer Höhe beginnen, die niedriger als die, die zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung erforderlich ist, und allmählich die Dosierung steigern, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist.

**[0113]** Im Allgemeinen ist eine geeignete tägliche Dosis einer Verbindung der Erfindung die Menge der Verbindung, welche die niedrigste Dosis ist, welche die Erzeugung einer therapeutischen Wirkung bewirkt. Eine derartige wirksame Dosis hängt im Allgemeinen von den vorstehend beschriebenen Faktoren ab. Im Allgemeinen liegen intravenöse und subkutane Dosen der Verbindungen dieser Erfindung für einen Patienten, wenn sie für die angegebenen analgetischen Wirkungen verwendet werden, im Bereich von etwa 0,0001 bis etwa 200 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, stärker bevorzugt von etwa 0,01 bis etwa 150 mg pro kg pro Tag und noch stärker bevorzugt von etwa 0,2 bis etwa 140 mg pro kg pro Tag.

**[0114]** Falls gewünscht, kann die wirksame tägliche Dosis des Wirkstoffs getrennt als zwei, drei, vier, fünf, sechs oder mehr Subdosen in geeigneten Zeitabständen den ganzen Tag hindurch, gegebenenfalls in Einheitsdosierungsformen, verabreicht werden.

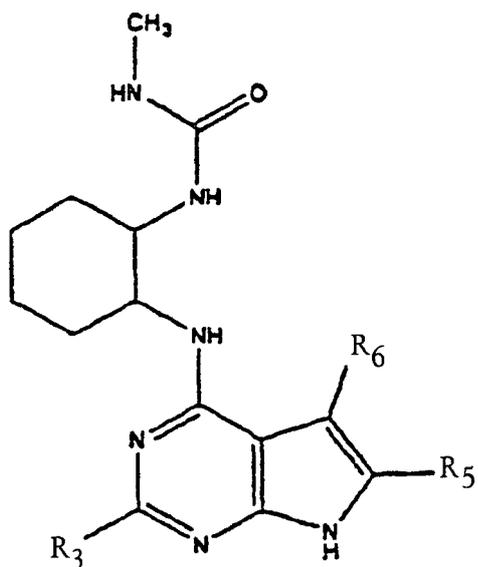
**[0115]** Obwohl es möglich ist, eine Verbindung der vorliegenden Erfindung allein zu verabreichen, wird die Verbindung bevorzugt als ein Arzneimittel verabreicht.

**[0116]** Die vorliegende Erfindung betrifft auch abgepackte Arzneimittel zur Behandlung eines auf ein N-6-substituiertes 7-Deazapurin ansprechenden Zustands, z.B. einer unerwünschten erhöhten Adenosinrezeptoraktivität in einem Säuger. Die abgepackten Arzneimittel schließen einen Behälter, der eine therapeutisch wirksame Menge mindestens eines Deazapurins, wie vorstehend beschrieben, enthält, und Anweisungen zur Verwendung des Deazapurins zur Behandlung des auf ein Deazapurin ansprechenden Zustands in dem Säuger ein.

**[0117]** Die Deazapurine der Erfindung können unter Verwendung von Standardverfahren für die organische Synthese hergestellt werden. Deazapurine können durch eine Umkehrphasen-HPLC, Chromatographie, Umkristallisation etc. gereinigt und ihre Strukturen durch Massenspektrometrie, Elementaranalyse, IR- und/oder NMR-Spektroskopie bestätigt werden.

**[0118]** Typischerweise wird die Synthese der Zwischenverbindungen sowie der Deazapurine der Erfindung in Lösung durchgeführt. Die Zugabe und Entfernung von einer oder mehreren Schutzgruppen ist ebenfalls ein typisches Verfahren und Fachleuten bekannt. Typische Syntheschemata für die Herstellung von Deazapurinzwischenverbindungen der Erfindung sind nachstehend in Schema I dargestellt.

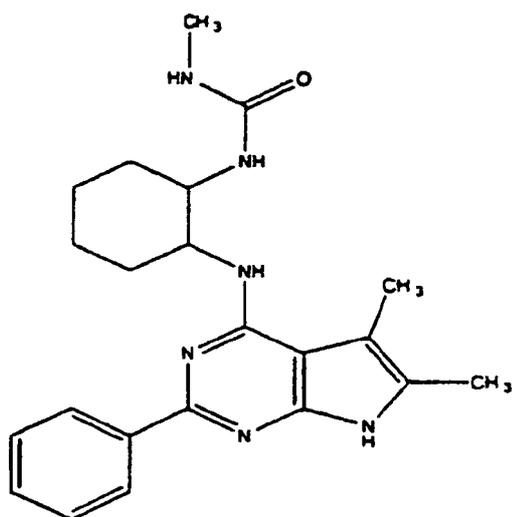
**[0119]** Die Erfindung betrifft ferner eine Verbindung mit der Struktur:



VI

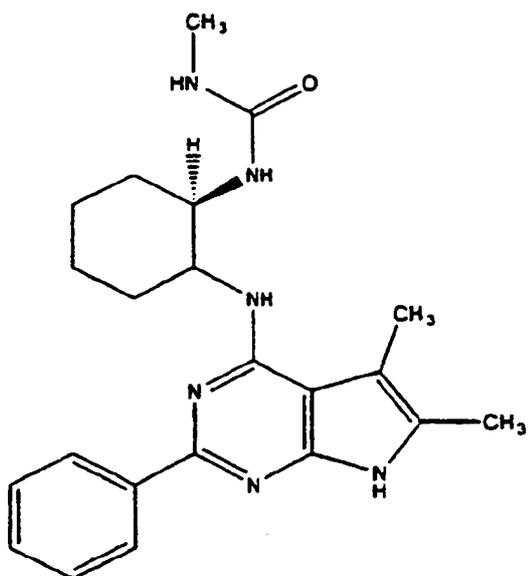
wobei  $R_3$  wie vorstehend definiert ist; wobei  $R_5$  und  $R_6$  unabhängig H oder Alkyl darstellen.

**[0120]** In einer Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

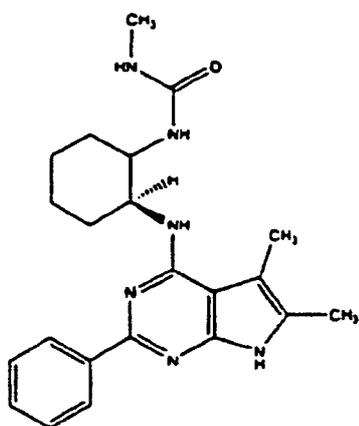


(Verbindung 1500)

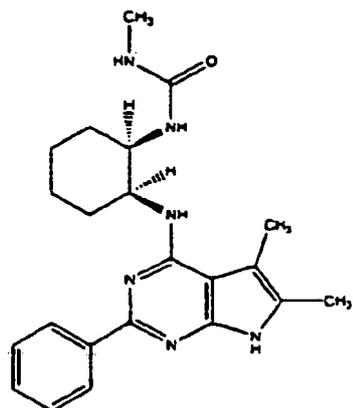
**[0121]** In einer Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



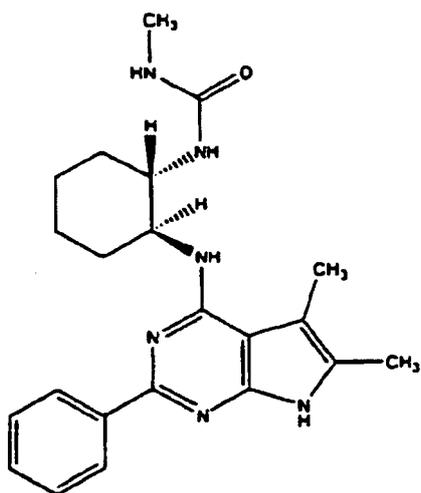
[0122] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



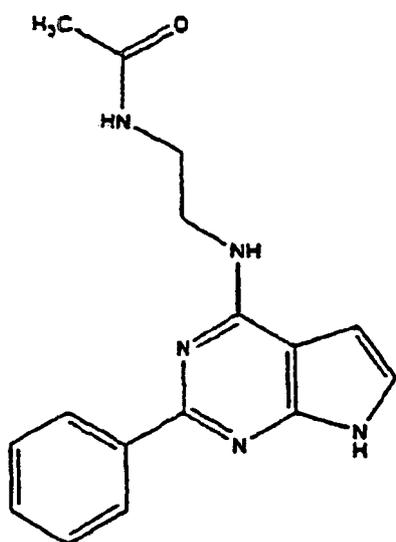
[0123] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung 1500 hat die Verbindung die Struktur:



[0124] In einer weiteren Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0125] Diese Erfindung stellt auch eine Verbindung mit der Struktur:

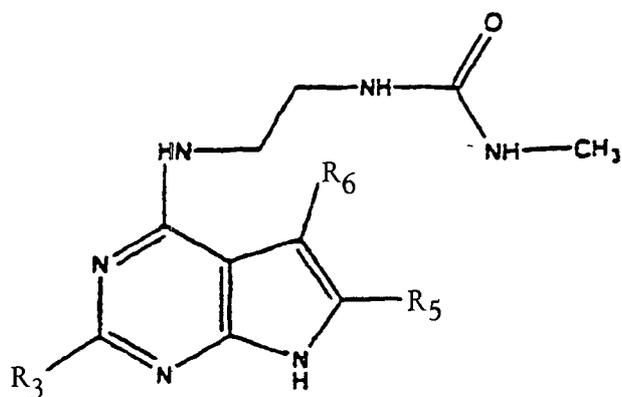


VII

(Verbindung 1501)

bereit.

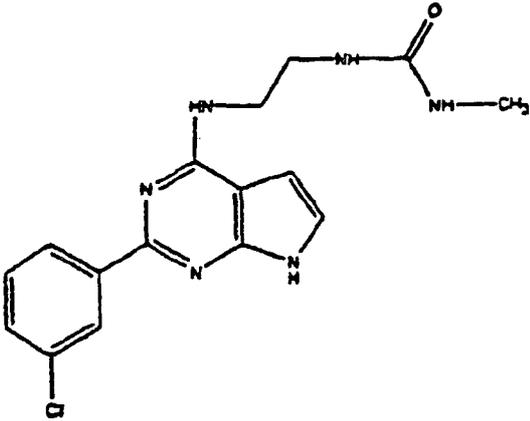
[0126] Diese Erfindung stellt ferner eine Verbindung mit der Struktur:



VIII

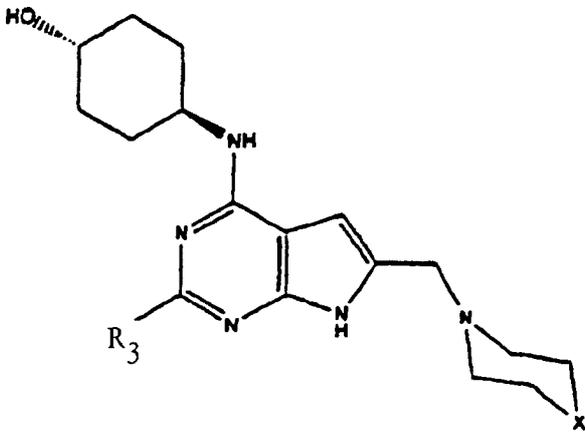
bereit, wobei  $R_3$  wie vorstehend definiert ist; wobei  $R_5$  and  $R_6$  unabhängig H oder Alkyl darstellen.

[0127] In einer Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



Verbindung 1520)

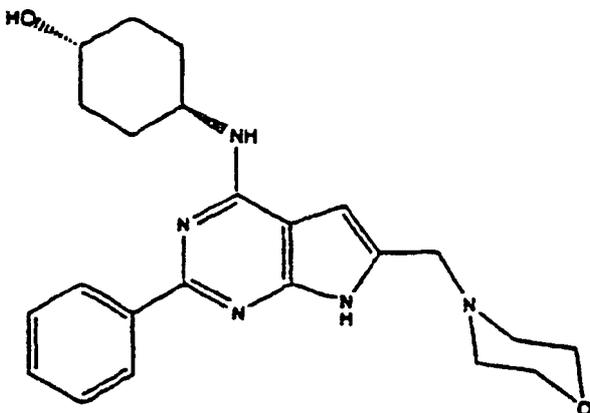
[0128] Diese Erfindung stellt auch eine Verbindung mit der Struktur:



IX

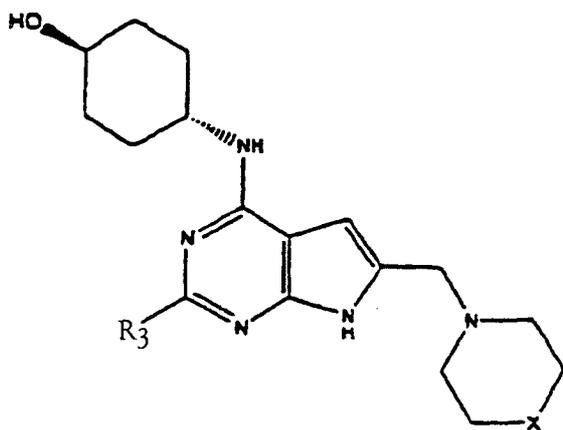
bereit, wobei R<sub>3</sub> wie vorstehend definiert ist; wobei X Sauerstoff oder Schwefel ist.

[0129] In einer Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



(Verbindung 1503)

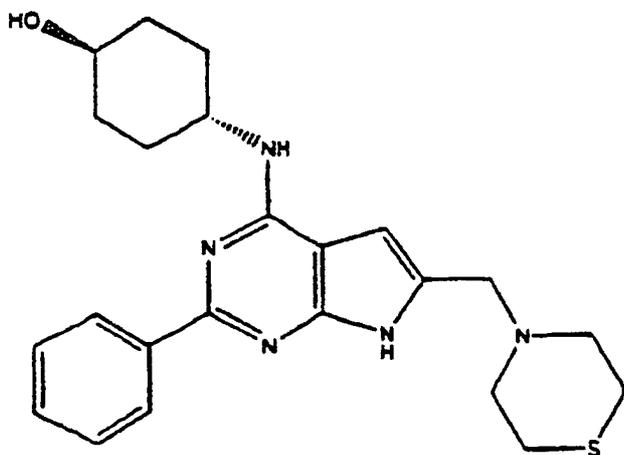
[0130] Diese Erfindung stellt auch eine Verbindung mit der Struktur:



X

bereit, wobei  $R_3$  wie vorstehend definiert ist; wobei X Sauerstoff oder Schwefel ist.

[0131] In einer Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



(Verbindung 1504)

[0132] Diese Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung mit der Formel VI, VII, VIII, IX oder X für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem  $A_1$ -Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten.

[0133] In einer Ausführungsform ist der Patient ein Säuger. In einer anderen Ausführungsform ist der Säuger ein Mensch.

[0134] In einer anderen Ausführungsform steht der  $A_1$ -Adenosinrezeptor mit kognitiver Erkrankung, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, respiratorischen Epithelien, Transmitterabgabe, Sedierung, Vasokonstriktion, Bradykardie, negativer kardialer Inotropie und Dromotropie, Bronchokonstriktion, Neutrophilen-Chemotaxis, Refluxzustand oder ulzerösem Zustand in Verbindung.

[0135] Diese Erfindung stellt auch eine wasserlösliche Prodrug einer Verbindung mit der Struktur VI, VII, VIII, IX oder X bereit, wobei die wasserlösliche Prodrug in vivo zu einem wirksamen Arzneistoff, der den  $A_1$ -Adenosinrezeptor selektiv hemmt, metabolisiert wird.

[0136] In einer Ausführungsform der Prodrug wird die Prodrug durch Esterase-katalysierte Hydrolyse in vivo metabolisiert.

[0137] Diese Erfindung stellt auch ein Arzneimittel, umfassend die Prodrug und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, bereit.

[0138] Diese Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines  $A_1$ -Adenosinrezeptors in

einer Zelle in vitro bereit, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit einer Verbindung mit der Struktur VI, VII, VIII, IX oder X umfasst.

[0139] In einer Ausführungsform des Verfahrens ist die Verbindung ein Antagonist des A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors.

[0140] Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung mit der Struktur VI, VII, VIII, IX oder X für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer gastrointestinalen Störung in einem Patienten.

[0141] In einer Ausführungsform ist die Störung Diarrhöe.

[0142] In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

[0143] In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptoren.

[0144] Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung mit der Struktur VI, VII, VIII, IX oder X für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen der Atemwege in einem Patienten.

[0145] In einer Ausführungsform ist die Störung Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, allergische Rhinitis oder eine Störung der oberen Atemwege.

[0146] In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

[0147] In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptoren.

[0148] Diese Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung mit der Struktur VI, VII, VIII, IX oder X für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schädigungen am Auge eines Patienten.

[0149] In einer Ausführungsform umfasst die Schädigung eine Schädigung der Netzhaut oder der Sehnervpapille.

[0150] In einer anderen Ausführungsform ist die Schädigung akut oder chronisch.

[0151] In einer anderen Ausführungsform ist die Schädigung das Ergebnis eines Glaukoms, eines Ödems, das Ergebnis von Ischämie, Hypoxie oder das eines Traumas.

[0152] In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

[0153] In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptoren.

[0154] Diese Erfindung stellt auch ein Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Struktur VI, VII, VIII, IX oder X und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, bereit.

[0155] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels bewirkt die therapeutisch wirksame Menge die Behandlung einer Störung der Atemwege oder einer gastrointestinalen Störung.

[0156] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist die gastrointestinale Störung Diarrhöe.

[0157] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist die Störung der Atemwege Asthma, allergische Rhinitis oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

[0158] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine ophthalmische Formulierung.

[0159] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung.

[0160] In noch einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine systemische For-

mulierung.

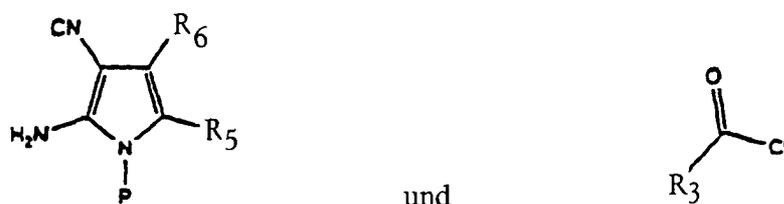
**[0161]** In einer weiteren Ausführungsform der Arzneimittelzubereitung ist das Arzneimittel eine chirurgische Irrigationslösung.

**[0162]** Diese Erfindung stellt auch ein abgepacktes Arzneimittel zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem  $A_1$ -Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten bereit, umfassend: (a) einen Behälter, der eine therapeutisch wirksame Menge einer Adenosin- $A_1$ -spezifischen Verbindung enthält; und (b) Anweisungen zur Verwendung der Verbindung zur Behandlung der Krankheit in einem Patienten.

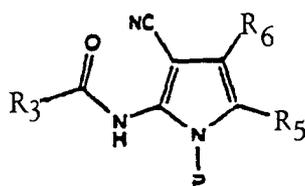
**[0163]** Wie hier verwendet, bedeutet "eine Verbindung ist  $A_1$ -selektiv", dass eine Verbindung eine mindestens zehnfach höhere Bindungskonstante zum Adenosin- $A_1$ -Rezeptor als zu Adenosin  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$  oder  $A_3$  aufweist.

**[0164]** Diese Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung mit der Struktur I bereit, umfassend die Schritte

a) Umsetzen von

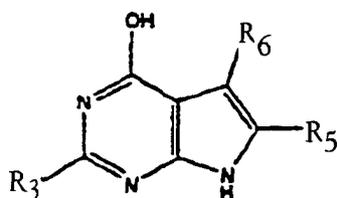


um



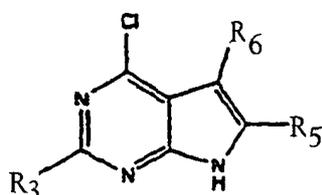
bereitzustellen, wobei P eine entfernbare Schutzgruppe ist;

b) Behandeln des Produkts von Schritt a) unter Cyclisierungsbedingungen, um



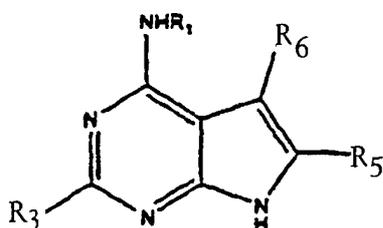
bereitzustellen;

c) Behandeln des Produkts von Schritt b) unter geeigneten Bedingungen, um



bereitzustellen; und

d) Behandeln des chlorierten Produkts von Schritt c) mit  $NH_2R_1$ , um



bereitzustellen, wobei  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  und  $R_6$  wie vorstehend definiert sind.

**[0165]** Verbindungen der Formel VI, VII und VIII können durch ein beliebiges der Schemata I–VIII hergestellt werden. Verbindungen der Formel IX und X können durch das Schema IX hergestellt werden.

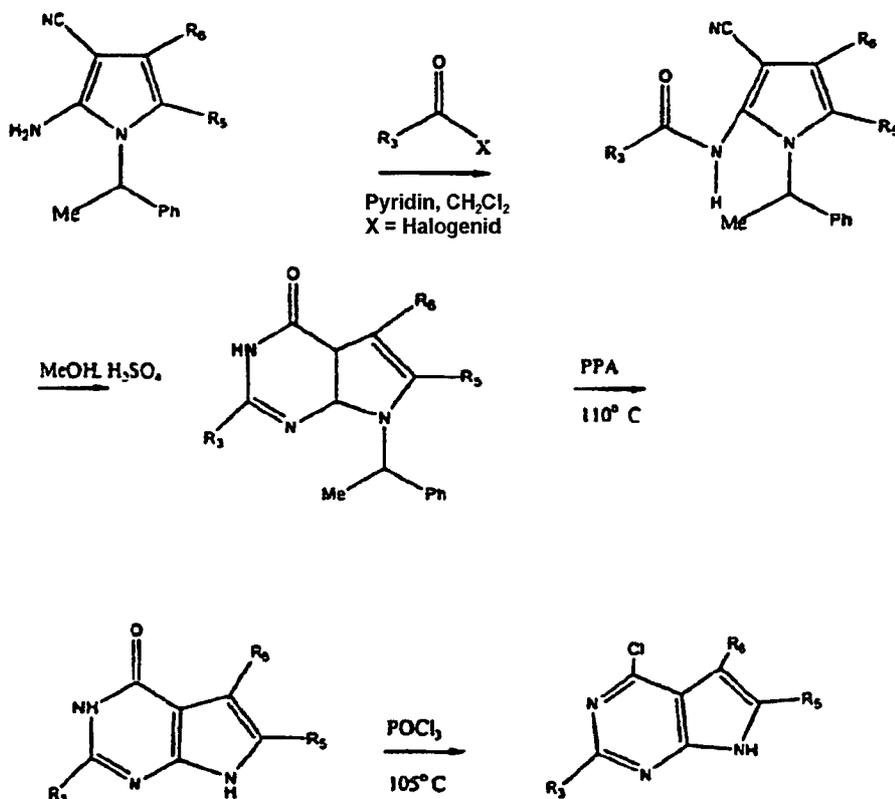
**[0166]** Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht, die sie in keiner Weise weiter einschränken sollen. Der Inhalt aller Dokumente, anhängigen Patentanmeldungen und veröffentlichten Patentanmeldungen, die überall in dieser Anmeldung zitiert wurden, einschließlich der, auf die im Hintergrundabschnitt Bezug genommen wurde, sind hiermit durch Bezugnahme aufgenommen. Es sollte selbstverständlich sein, dass die überall in den Beispielen verwendeten Modelle anerkannte Modelle sind, und dass die Demonstration der Wirksamkeit in diesen Modellen auf eine Wirksamkeit in Menschen schließen lässt.

**[0167]** Diese Erfindung wird durch die nachfolgenden experimentellen Einzelheiten besser verstanden. Für einen Fachmann ist jedoch leicht ersichtlich, dass die speziellen Verfahren und diskutierten Ergebnisse nur zur Veranschaulichung der Erfindung dienen, wie es in den nachfolgenden Ansprüchen ausführlicher beschrieben wird.

**[0168]** Die Deazapurine der Erfindung können unter Verwendung von Standardverfahren für die organische Synthese hergestellt werden. Deazapurine können durch eine Umkehrphasen-HPLC, Chromatographie, Umkristallisation etc. gereinigt und ihre Strukturen durch Massenspektrometrie, Elementaranalyse, IR- und/oder NMR-Spektroskopie bestätigt werden.

**[0169]** Typischerweise wird die Synthese der Zwischenverbindungen sowie der Deazapurine der Erfindung in Lösung durchgeführt. Die Zugabe und Entfernung von einer oder mehreren Schutzgruppen ist ebenfalls ein typisches Verfahren und Fachleuten bekannt. Typische Syntheschemata für die Herstellung von Deazapurinzwischenverbindungen der Erfindung sind nachstehend in Schema I dargestellt.

Schema I



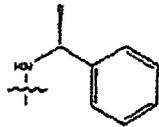
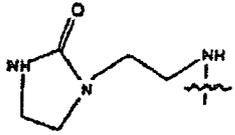
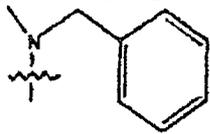
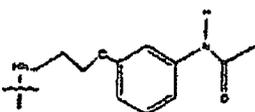
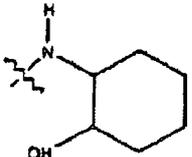
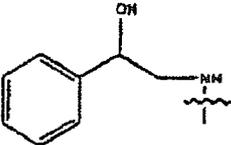
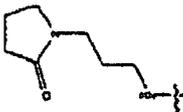
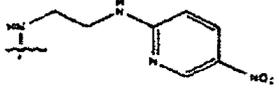
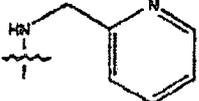
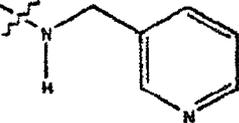
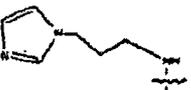
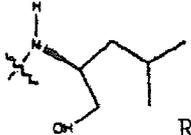
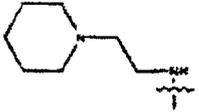
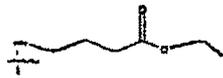
wobei  $R_3$ ,  $R_5$  und  $R_6$  wie vorstehend definiert sind.

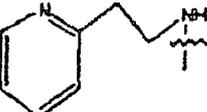
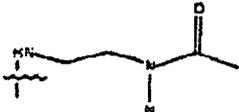
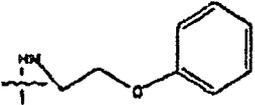
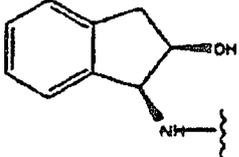
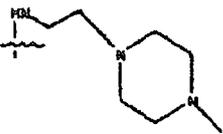
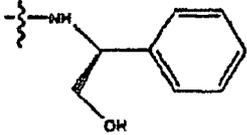
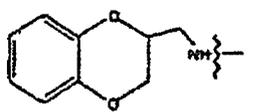
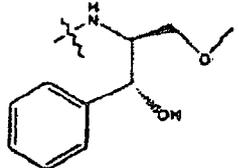
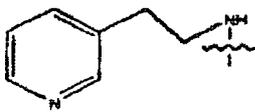
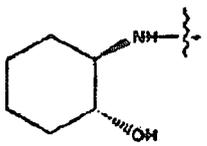
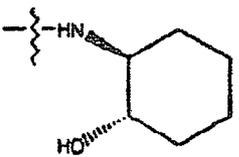
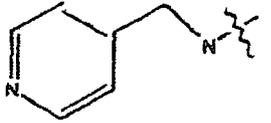
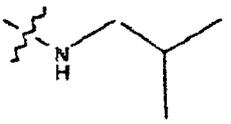
**[0170]** Im Allgemeinen kann ein geschütztes 2-Amino-3-cyanopyrrol mit einem Acylhalogenid behandelt werden, um ein Carboxyamido-3-cyanopyrrol zu bilden, das mit saurem Methanol behandelt werden kann, um den Ringschluss zu einem Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on zu bewirken (Muller, C. E. et al., J. Med. Chem. 40:

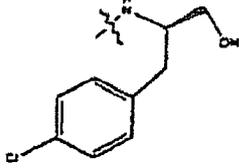
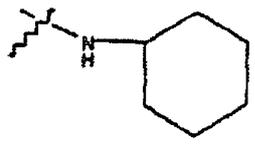
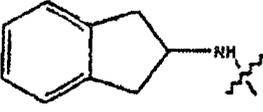
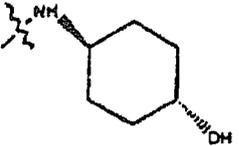
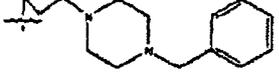
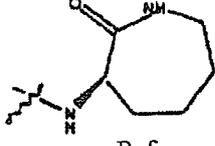
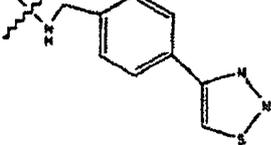
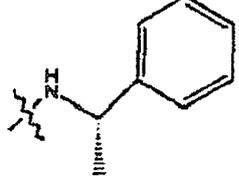
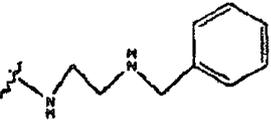
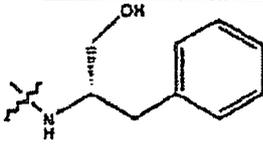
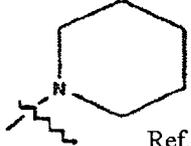
4396 (1997)). Die Entfernung der Pyrrolschutzgruppe, gefolgt von der Behandlung mit einem Chlorierungsreagens, z.B. Phosphoroxchlorid, erzeugte substituierte oder unsubstituierte 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine. Die Behandlung des Chlorpyrimidins mit Aminen ergab 7-Deazapurine.

**[0171]** Wie in Schema I gezeigt, wurde zum Beispiel ein N-(1-dl-Phenylethyl)-2-amino-3-cyanopyrrol mit einem Acylhalogenid in Pyridin und Dichlormethan behandelt. Das resultierende N-(1-dl-Phenylethyl)-2-phenylcarboxyamido-3-cyanopyrrol wurde mit einem Gemisch aus Methanol/Schwefelsäure, 10:1, behandelt, um einen Ringschluss zu bewirken, was zu einem dl-7H-7-(1-Phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on führte. Die Entfernung der Phenylethylgruppe durch Behandlung des Pyrimidins mit Polyphosphorsäure (PPA), gefolgt von  $\text{POCl}_3$  ergab eine Schlüsselzwischenverbindung, das 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin. Eine weitere Behandlung des 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidins mit verschiedenen Aminen, die in Tabelle 1 aufgeführt werden, ergibt die Verbindungen der Formel (I).

Tabelle 1

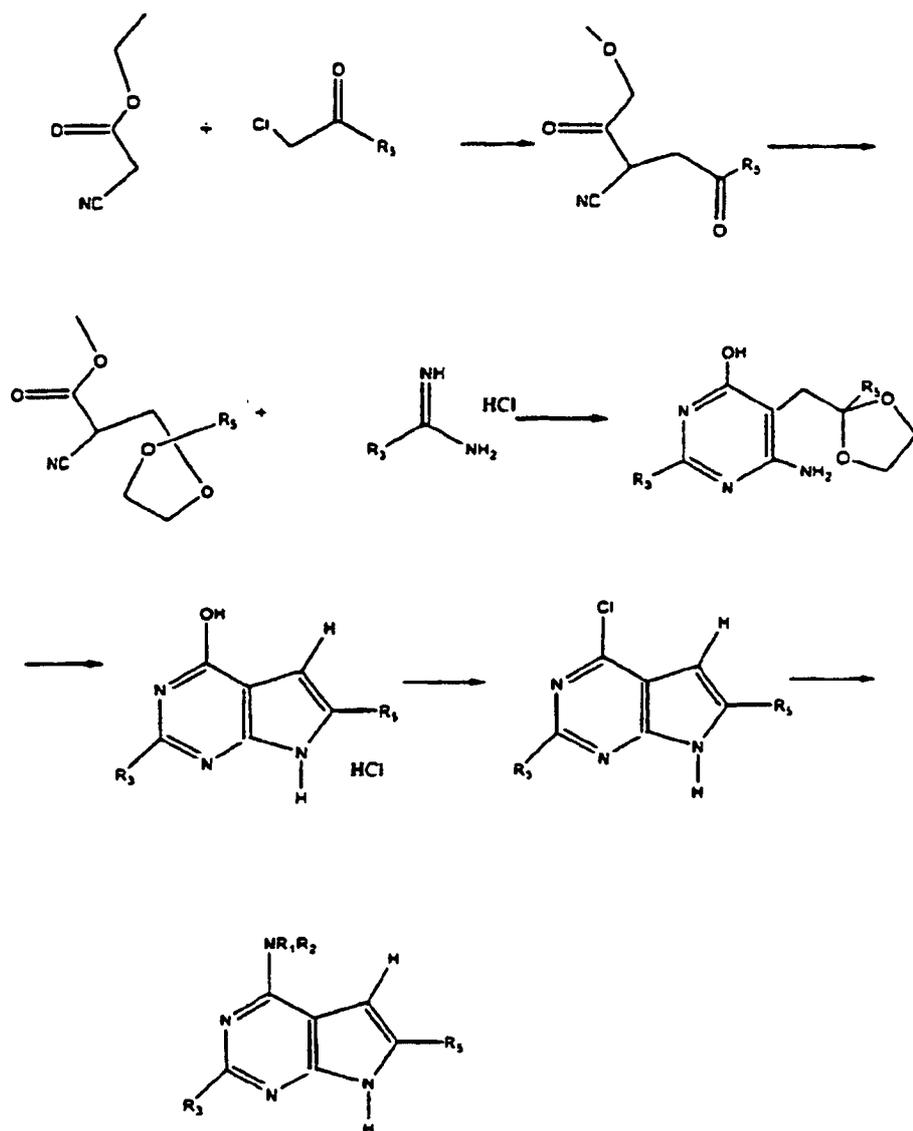
R	$M^+ + H$	R	$M^+ - H$
 Referenz	343,2	 Ref.	351,27
 Ref.	343,18	 Ref.	430,35
 Ref.	337,21	 Ref.	359,44
 Ref.	364,19	 Ref.	404,32
 Ref.	330,18	 Ref.	330,45
 Ref.	347,22	 Ref.	339,47
 Ref.	350,28	 Ref.	353,41

 Ref.	344,19	 Ref.	324,45
 Ref.	394,16	 Ref.	359,38
 Ref.	371,12	 Ref.	379,40
 Ref.	359,39	 Ref.	387,41
 Ref.	403,33	 Ref.	344,48
 Ref.	351,49	 Ref.	337,53
 Ref.	330,37	 Ref.	295,2

 Ref.	407,23	 Ref.	321,2
 Ref.	355,45	 Ref.	337,53
 Ref.	441,33	 Ref.	350,2
 Ref.	413,24	 Ref.	343,2
 Ref.	372,48	 Ref.	373,2
		 Ref.	307,2

[0172] Ein allgemeines Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten Pyrrolen ist in dem folgenden Schema (Schema II) dargestellt.

Schema II

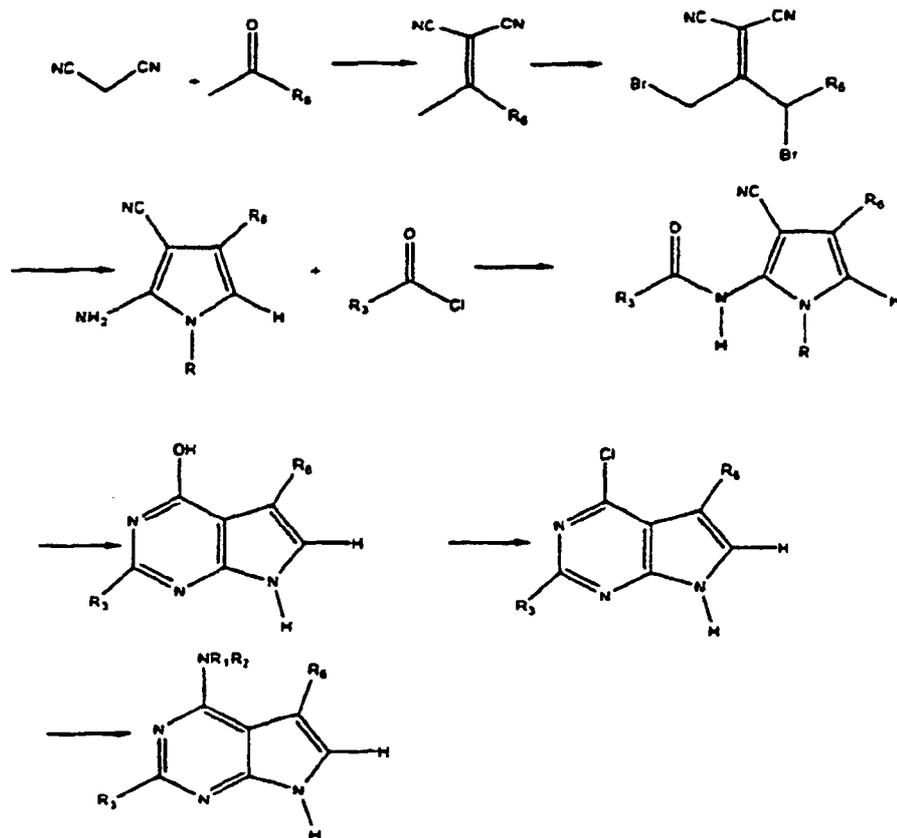


wobei  $R_1$  bis  $R_5$  wie vorstehend definiert sind.

**[0173]** Die Umesterung und Alkylierung von Ethylcyanoacetat mit einem  $\alpha$ -Halogenketon ergibt einen Ketomethylester. Der Schutz des Ketons, gefolgt von der Behandlung mit einem Amidinhydrochlorid (z.B. Alkyl, Aryl oder Alkylaryl) erzeugten das resultierende Ketal-geschützte Pyrimidin. Die Entfernung der Schutzgruppe, gefolgt von der Cyclisierung und Behandlung mit Phosphoroxychlorid ergaben die Chloridzwischenverbindung, die mit einem Amin weiter behandelt werden konnte, wobei sich ein Amin-6-substituiertes Pyrrol ergab. Ferner kann die Alkylierung der Pyrrolstickstoffs unter in dem Fachgebiet anerkannten Bedingungen erzielt werden.

**[0174]** Ein allgemeines Verfahren zur Herstellung von 5-substituierten Pyrrolen ist in dem folgenden Schema (Schema III) dargestellt.

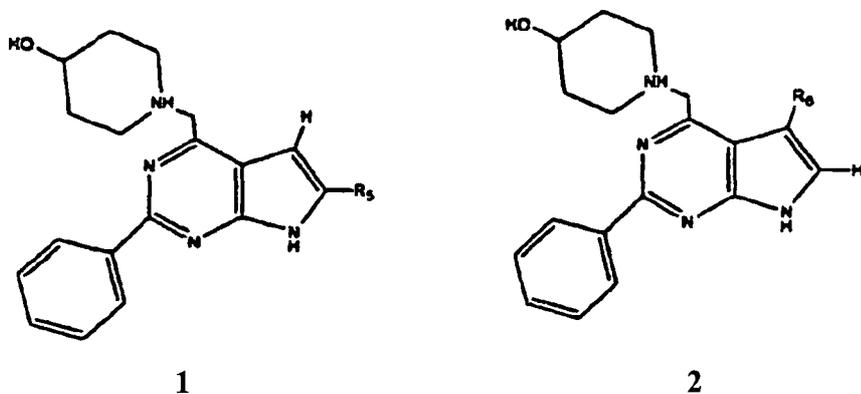
Schema III



wobei  $R_1$  bis  $R_6$  wie vorstehend definiert sind, und R eine entfernbare Schutzgruppe ist.

**[0175]** Die Kondensation von Malonsäuredinitril und einem Überschuss eines Ketons, gefolgt von der Bromierung des Produkts ergaben ein Gemisch aus dem Ausgangsmaterial, monobromierten und dibromierten Produkten, die mit einem Alkylamin, Arylamin oder Alkylarylamin behandelt wurden. Das resultierende Aminprodukt wurde mit einem Säurechlorid acyliert, und das monoacylierte Pyrrol wurde in Gegenwart von Säure cyclisiert, wobei sich das entsprechende Pyrimidin ergab. Die Pyrrolschutzgruppe wurde mit Polyphosphorsäure entfernt, und es wurde mit Phosphoroxychlorid behandelt, um ein chloriertes Produkt herzustellen. Das chlorierte Pyrrol konnte nachfolgend mit einem Amin behandelt werden, um ein Amino-5-substituiertes Pyrrol herzustellen. Die Alkylierung des Pyrrolstickstoffs kann unter in dem Fachgebiet anerkannten Bedingungen erzielt werden.

**[0176]** Die Schemata IV und V stellen Verfahren gemäß der Erfindung zur Herstellung der Deazapurine 1 und 2 dar.

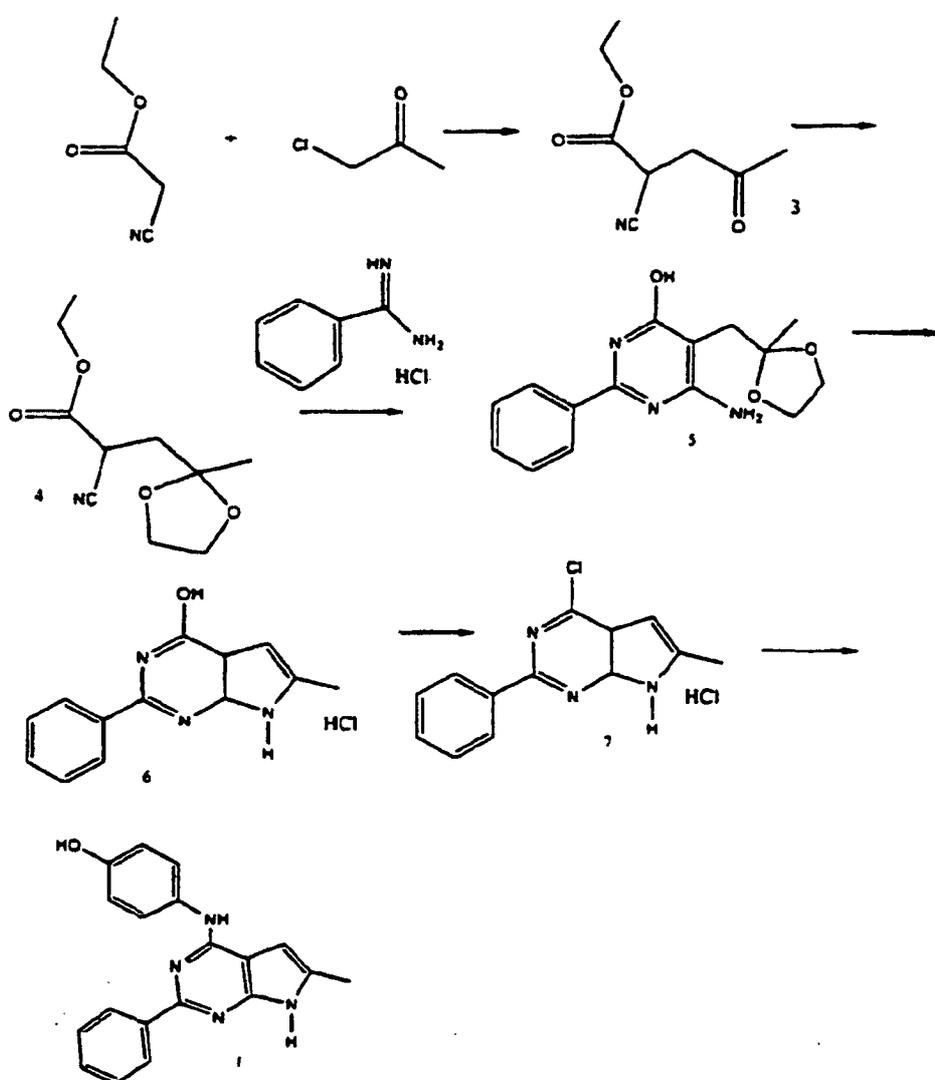


wobei  $R_5$  und  $R_6$  wie vorstehend beschrieben sind, z.B.  $\text{CH}_3$ .

## Spezifische Herstellung von 6-Methylpyrrolopyrimidinen

[0177] Die Schlüsselreaktion zu 6-Methylpyrrolopyrimidinen (1) [ $R_5 = CH_3$ ] war die Cyclisierung eines Cyanoacetats mit Benzamidin zu einem Pyrimidin. Es wurde angenommen, dass Methylcyanoacetat wirksamer mit Benzamidin zu einem Pyrimidin cyclisiert als der entsprechende Ethylester. Daher ergaben die Umesterung und Alkylierung von Ethylcyanoacetat in Gegenwart von NaOMe und einem Überschuss einer  $\alpha$ -Halogenacetyl-einheit, z.B. Chloraceton, den gewünschten Methyl ester (3) in einer Ausbeute von 79% (Schema IV). Der Ketoester (3) wurde als das Acetal (4) in einer Ausbeute von 81% geschützt. Ein neues Cyclisierungsverfahren zu dem Pyrimidin (5) wurde mit einem Amidinhydrochlorid, z.B. Benzamidinhydrochlorid, mit 2 Äquivalenten DBU erzielt, wobei sich (5) in einer isolierten Ausbeute von 54% ergab. Dieses Verfahren verbessert die Ausbeute von 20% unter Verwendung der veröffentlichten Bedingungen, wobei während der Cyclisierung mit Guanidin NaOMe verwendet wird. Die Cyclisierung zu dem Pyrrolopyrimidin (6) wurde durch die Abspaltung der Schutzgruppe des Acetals in wässrigem HCl in einer Ausbeute von 78% erzielt. Die Reaktion von (6) mit Phosphoroxchlorid unter Rückfluss ergab das entsprechende 4-Chlorderivat (7). Die Kupplung mit trans-4-Aminocyclohexanol in Dimethylsulfoxid bei 135°C ergab (1) in 57% aus (7). Für einen Fachmann ist es selbstverständlich, dass die Wahl von Reagenzien eine größere Flexibilität bei der Auswahl des gewünschten Substituenten  $R_5$  ermöglicht.

Schema IV

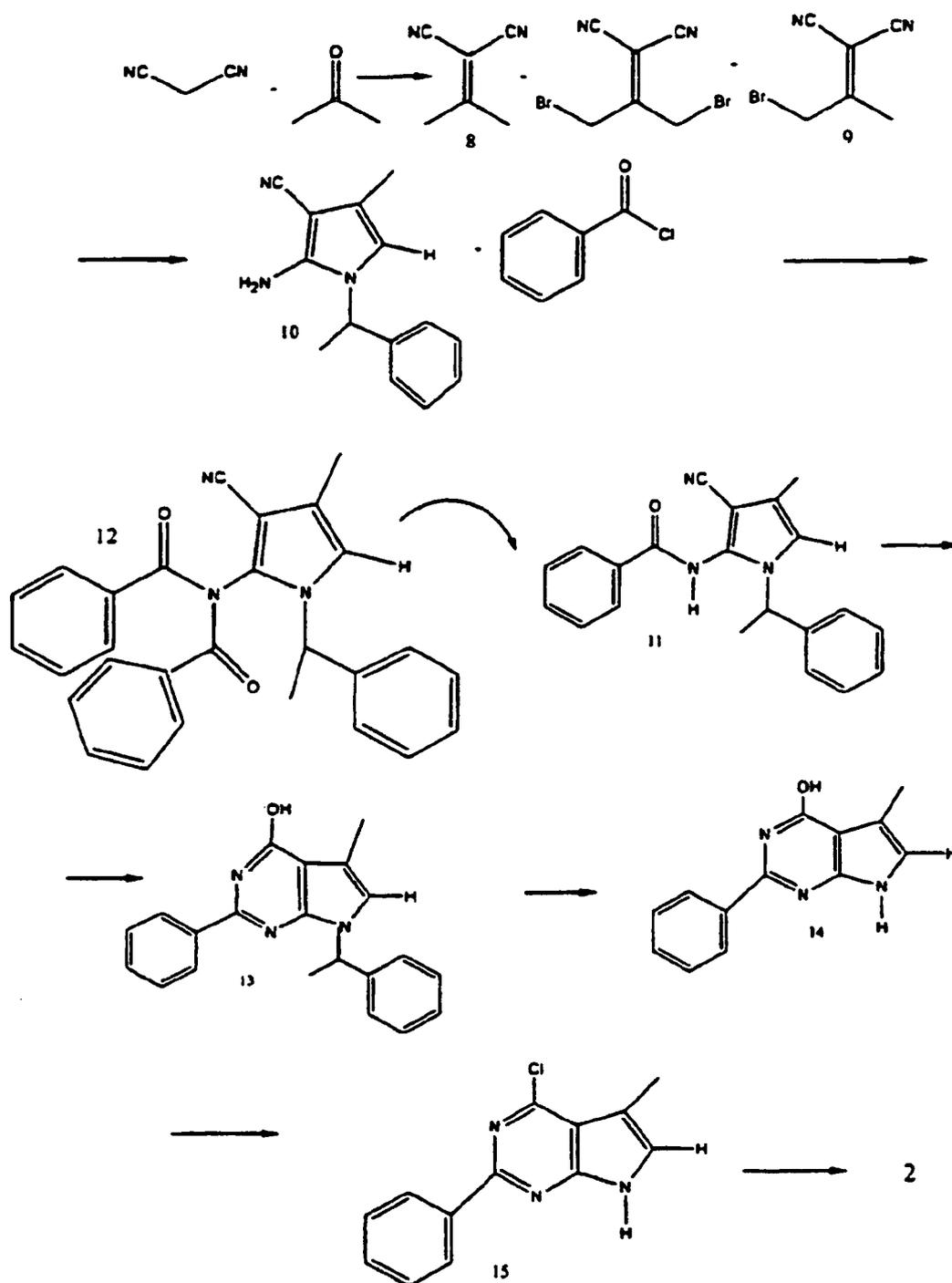


## Spezifische Herstellung von 5-Methylpyrrolopyrimidinen

[0178] Die Knoevengel-Kondensation von Malonsäuredinitril und einem Überschuss eines Ketons, z.B. Aceton, in unter Rückfluss erhitztem Benzol ergab nach der Destillation (8) in einer Ausbeute von 50%. Die Bromierung von (8) mit N-Bromsuccinimid in Gegenwart von Benzoylperoxid in Chloroform ergab nach der Des-

tilation ein Gemisch (70%) aus dem Ausgangsmaterial, mono- (9) und dibromierten Produkten (5/90/5). Das Gemisch wurde mit einem  $\alpha$ -Methylalkylamin oder  $\alpha$ -Methylarylamin, z.B.  $\alpha$ -Methylbenzylamin, umgesetzt, um das Aminopyrrol (10) bereitzustellen. Nach dem Hindurchleiten durch eine kurze Silicagelsäule wurde das teilweise gereinigte Amin (Ausbeute 31%) mit einem Säurechlorid, z.B. Benzoylchlorid, acyliert, um mono- (11) und diacylierte (12) Pyrrole bereitzustellen, die durch eine Flashchromatographie getrennt wurden. Die Säurehydrolyse des disubstituierten Pyrrols (12) erzeugte eine kombinierte Ausbeute von 29% für das Acylpyrrol (11). Die Cyclisierung in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und DMF ergab (13) (23%), von dem mit Polyphosphorsäure die Schutzgruppe zu (14) abgespalten wurde. Die Reaktion von (14) mit Phosphoroxychlorid unter Rückfluss ergab des entsprechende 4-Chlorderivat (15). Die Kupplung mit *trans*-4-Aminocyclohexanol in Dimethylsulfoxid bei 135°C ergab (2) [ $R_6 = \text{CH}_3$ ] in 30% aus (14) (siehe Schema V). Für einen Fachmann ist es selbstverständlich, dass die Wahl von Reagenzien eine größere Flexibilität bei der Auswahl des gewünschten Substituenten  $R_6$  ermöglicht.

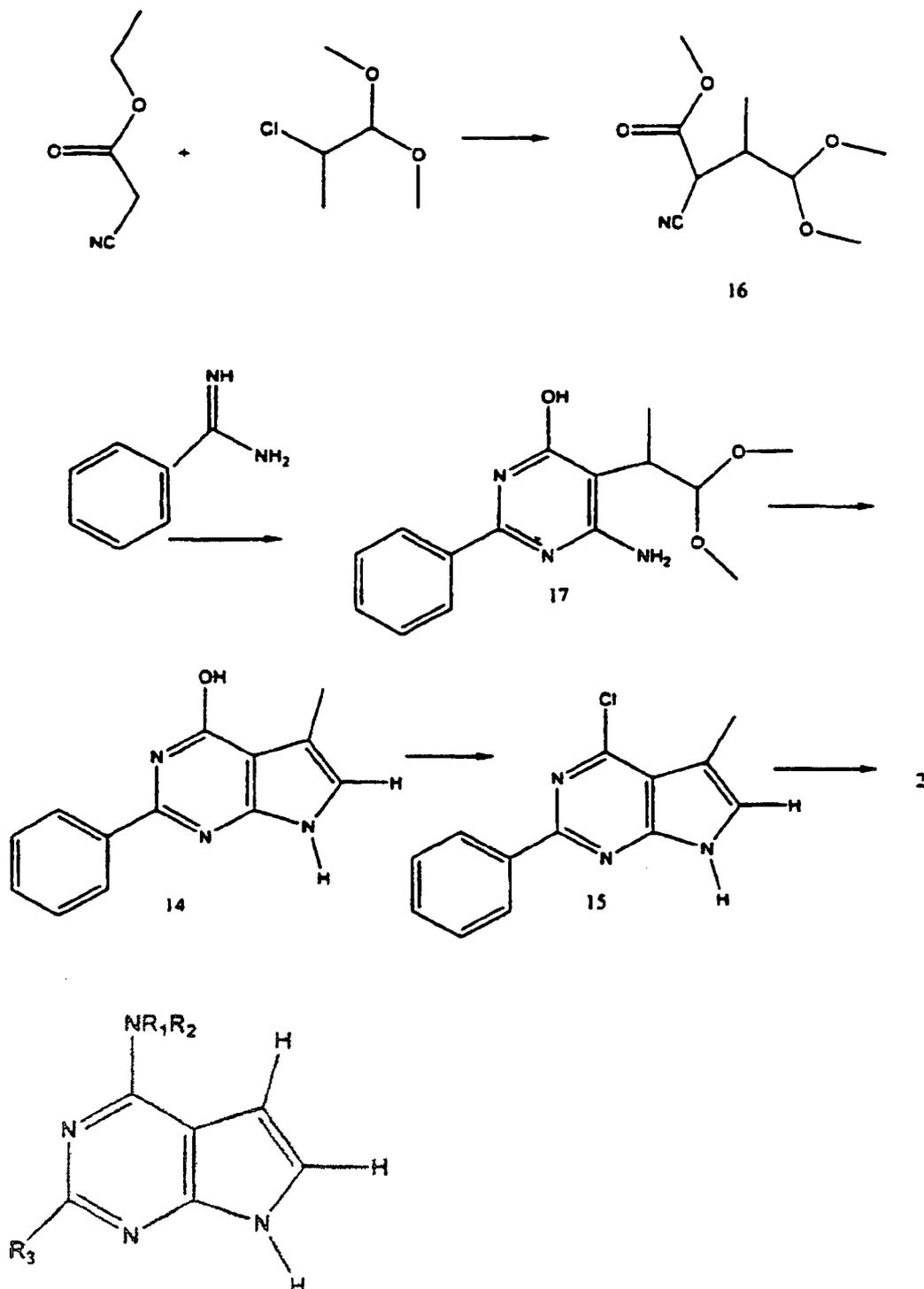
Schema V



Alternativer Syntheseweg zu  $R_6$ -substituierten Pyrrolen, z.B. 5-Methylpyrrolopyrimidinen

**[0179]** Dieser alternative Weg zu  $R_6$ -substituierten Pyrrolen, z.B. 5-Methylpyrrolopyrimidinen, umfasst die Umesterung und Alkylierung von Ethylcyanoacetat zu (16) (Schema VI). Die Kondensation von (16) mit Benzamidinhydrochlorid mit 2 Äquivalenten DBU ergibt das Pyrimidin (17). Die Cyclisierung zu dem Pyrrolopyrimidin (14) wird durch die Abspaltung der Schutzgruppe des Acetals in wässrigem HCl erzielt. Die Reaktion von (14) mit Phosphoroxychlorid unter Rückfluss ergab das entsprechende 4-Chlorderivat (15). Die Kupplung mit trans-4-Aminocyclohexanol in Dimethylsulfoxid bei 135°C ergibt (2). Dieses Verfahren verringert die Zahl von Synthesereaktionen zu der Zielverbindung (2) von 9 auf 4 Schritte. Ferner ist die Ausbeute drastisch verbessert. Wieder ist es für einen Fachmann selbstverständlich, dass die Wahl von Reagenzien eine größere Flexibilität bei der Auswahl des gewünschten Substituenten  $R_6$  ermöglicht.

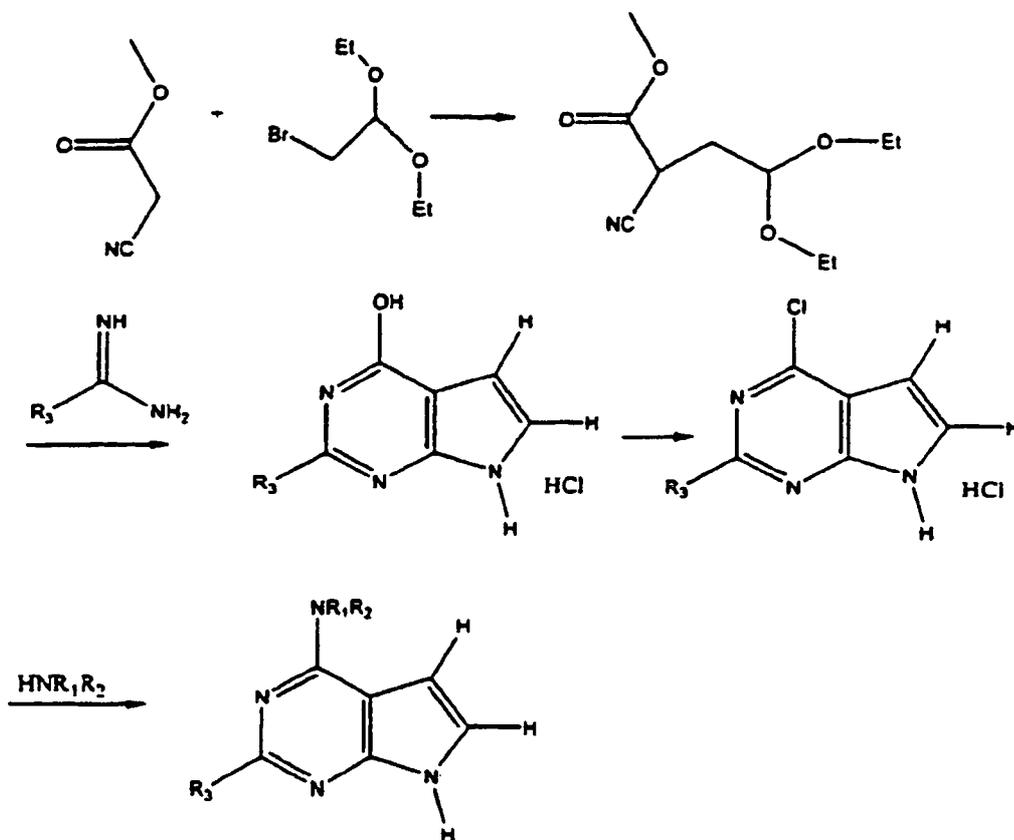
Schema VI



**[0180]** Ein allgemeines Verfahren zur Herstellung von des-Methylpyrrol ist in dem folgenden Schema (Sche-

ma VII) dargestellt.

Schema VII

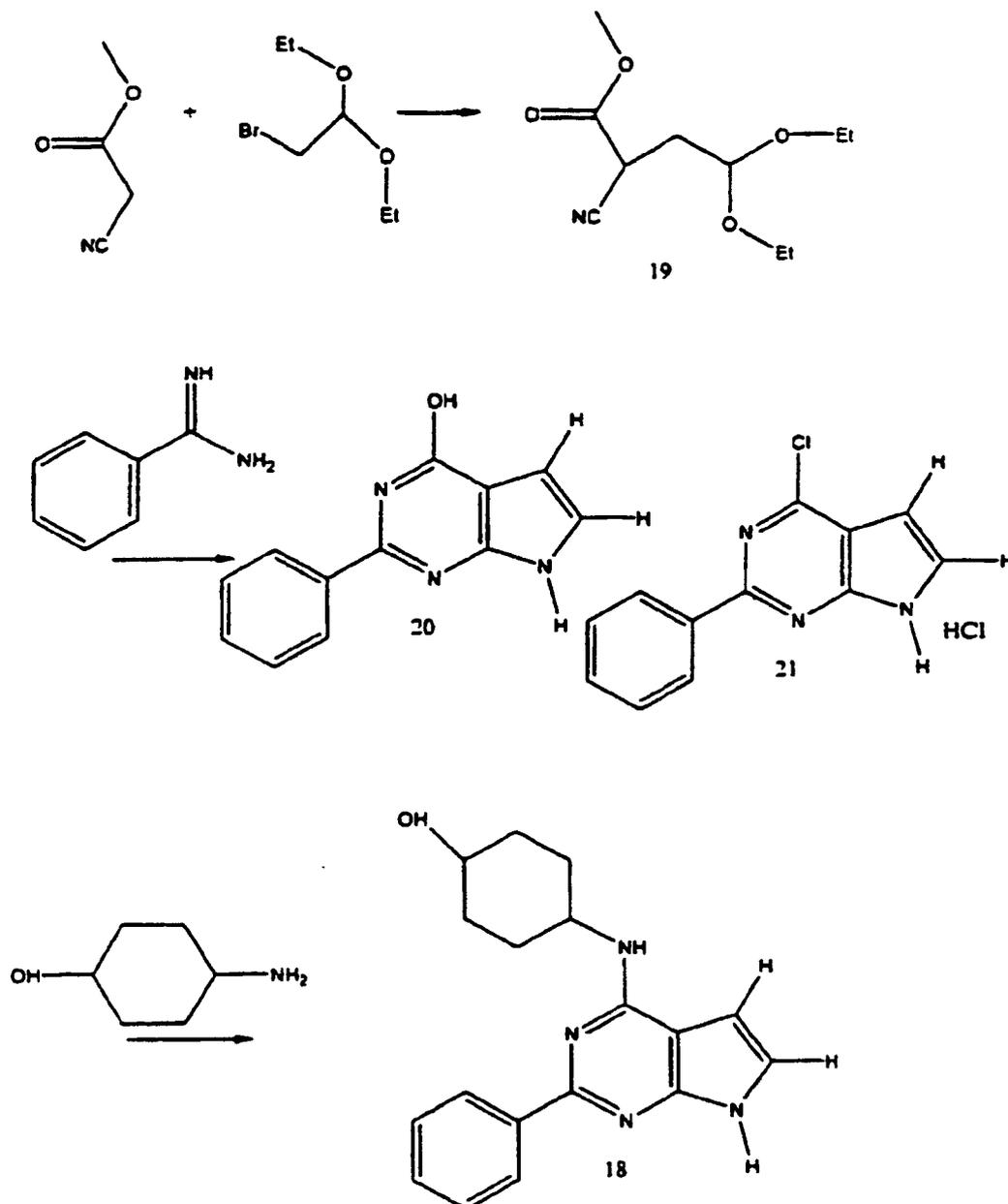


wobei R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> wie vorstehend definiert sind.

**[0181]** Die Alkylierung eines Alkylcyanoacetats mit einem Diethylacetal in Gegenwart einer Base ergab ein Cyanodiethylacetal, das mit einem Amidinsalz behandelt wurde, um eine Methylpyrrolopyrimidinvorstufe herzustellen. Die Vorstufe wurde chloriert und mit einem Amin behandelt, um, wie vorstehend gezeigt, das des-Methylpyrrolopyrimidinziel zu bilden.

**[0182]** Schema VIII stellt zum Beispiel die Synthese der Verbindung (18) dar.

Schema VIII



**[0183]** Im Handel erhältliches Methylcyanoacetat wurde in Gegenwart von Kaliumcarbonat und NaI mit Bromacetaldehyddiethylacetal alkyliert, wobei sich (19) ergab. Die Cyclisierung zu dem Pyrimidin (20) wurde in zwei Schritten erzielt. Anfänglich wurde durch die Reaktion von (19) mit Benzamidinhydrochlorid mit 2 Äquivalenten DBU das Pyrimidinacetal gebildet. Von dem resultierenden Pyrimidinacetal wurde ohne Reinigung mit wässrigem 1 N HCl die Schutzgruppe abgespalten, und der resultierende Aldehyd wurde zu dem Pyrrolopyrimidin (20) cyclisiert, das durch Filtration isoliert wurde. Die Reaktion von (20) mit Phosphoroxychlorid unter Rückfluss ergab das entsprechende 4-Chlorderivat (21). Die Kupplung des Chlorderivats mit trans-4-Aminocyclohexanol in DMSO bei 135°C ergab aus der Verbindung (21) die Verbindung (18).

**[0184]** Die Schemata II–VIII zeigen, dass eine Funktionalisierung der 5- und 6-Stellung des Pyrrolopyrimidins möglich ist. Durch die Verwendung verschiedener Ausgangsreagenzien und geringfügiger Modifikationen der vorstehenden Reaktionsschemata können unterschiedliche funktionelle Gruppen in die 5- und 6-Stellung in Formel (I) eingeführt werden. Tabelle 2 veranschaulicht einige Beispiele.

Tabelle 2. Ausgewählte Liste von 5- und 6-substituierten Pyrrolopyrimidinen

Ausgangsreagens	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
	H	
	H	substituiertes Ar
	H	CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
	C(O)OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	C(O)NHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

**[0185]** Ein Fachmann weiß, dass der Stoffwechsel der hier offenbarten Verbindungen in einem Patienten bestimmte biologisch wirksame Metaboliten, die als Arzneistoffe dienen können, erzeugt.

**[0186]** Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht, die keineswegs eine weitere Einschränkung darstellen sollen. Es sollte selbstverständlich sein, dass die überall in den Beispielen verwendeten Modelle anerkannte Modelle sind, und dass die Demonstration der Wirksamkeit in diesen Modellen auf eine Wirksamkeit in Menschen schließen lässt.

#### Veranschaulichung

##### Herstellung 1:

**[0187]** Eine Modifikation des Alkylierungsverfahrens von Seela und Lüpke wurde verwendet (Seela, F; Lüpke, U., Chem. Ber. 1977, 110, 1462–1469.). Eine Lösung von NaOMe (25% Gew./Vol.; 58,1 mmol) wurde langsam zu einer eisgekühlten (0°C) Lösung von Ethylcyanoacetat (6,58 g, 58,1 mmol) in MeOH (20 ml) gegeben. Nach 10 min wurde Chloraceton (5 ml; 62,8 mmol) langsam zugegeben. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel entfernt. Das braune Öl wurde mit EtOAc (100 ml) verdünnt und mit H<sub>2</sub>O (100 ml) gewaschen. Die organische Fraktion wurde getrocknet, filtriert und bis zu einem braunen Öl konzentriert (7,79 g; 79%). Das Öl (3) (Schema IV) war ein Gemisch aus Methyl/Ethylesterprodukten (9/1) und wurde ohne weitere Reinigung verwendet. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,24 (q, J = 7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3,91 (dd, 1H, J = 7,2, 7,0 Hz, CH), 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,42 (dd, 1H, J = 15,0, 7,1 Hz, 1 × CH<sub>2</sub>), 3,02 (dd, 1H, J = 15,0, 7,0 Hz, 1 × CH<sub>2</sub>), 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, Ester-CH<sub>3</sub>).

##### Herstellung 2:

**[0188]** Das Verfahren von Seela und Lüpke wurde verwendet (Seela, F; Lüpke, U. Chem. Ber. 1977, 110, 1462–1469.). Somit ergab der Schutz des Ketons (3) (Schema IV; 5,0 g, 32,2 mmol) mit Ethylenglycol (4 ml, 64,4 mmol) in Gegenwart von TsOH (100 mg) nach einer Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/Hex, 3/7, R<sub>f</sub> 0,35) (4) als ein Öl (Schema IV; 5,2 g, 81,0). Es enthält noch ~5% Ethylester: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,24 (q, J = 7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3,98 (s, 4H, 2 × Acetal-CH<sub>2</sub>), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,62 (dd, 1H, J = 7,2, 7,0 Hz, CH), 2,48 (dd, 1H, J = 15,0, 7,1 Hz, 1 × CH<sub>2</sub>), 2,32 (dd, 1H, J = 15,0, 7,0 Hz, 1 × CH<sub>2</sub>), 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, Ester-CH<sub>3</sub>); MS (ES): 200,1 (M<sup>+</sup> + 1).

## Herstellung 3:

**[0189]** Eine Lösung von dem Acetal (4) (Schema IV, 1 g, 5,02 mmol), Benzamidin (786 mg, 5,02 mmol) und DBU (1,5 ml, 10,04 mmol) in trockenem DMF (15 ml) wurde 15 h auf 85°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit CHCl<sub>3</sub> (30 ml) verdünnt und mit 0,5 N NaOH (10 ml) und H<sub>2</sub>O (20 ml) gewaschen. Die organische Fraktion wurde getrocknet, filtriert und bis zu einem braunen Öl konzentriert. Eine Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/9, R<sub>f</sub> 0,35) wurde versucht, jedoch kristallisierte das Material auf der Säule. Das Silicagel wurde mit MeOH gewaschen. Die das Produkt (5) (Schema IV) enthaltenden Fraktionen wurden konzentriert und ohne weitere Reinigung verwendet (783 mg, 54,3%): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (m, 2H, Ar-H), 7,45 (m, 3H, Ar-H), 5,24 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,98 (s, 4H, 2 × Acetal-CH<sub>2</sub>), 3,60–3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); MS (ES): 288,1 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0190]** Herstellung von Verbindung (20) (Schema VIII): Eine Lösung von dem Acetal (19) (4,43 g, 20,6 mmol), Benzaminhydrochlorid (3,22 g, 20,6 mmol) und DBU (6,15 ml, 41,2 mmol) in trockenem DMF (20 ml) wurde 15 Stunden auf 85°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 100 ml CHCl<sub>3</sub> verdünnt und mit H<sub>2</sub>O (2 × 50 ml) gewaschen. Die organische Fraktion wurde getrocknet, filtriert und bis zu einem dunkelbraunen Öl konzentriert. Das dunkelbraune Öl wurde in 1 N HCl (100 ml) 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene Aufschlämmung wurde filtriert, wobei sich das HCl-Salz von (20) als ein gelbbrauner Feststoff ergab (3,60 g, 70,6%); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 8,05 (m, 2H, Ar-H), 7,45 (m, 3H, Ar-H), 7,05 (s, 1H, Pyrrol-H); MS (ES): 212,1 (M<sup>+</sup> + 1).

## Herstellung 4:

**[0191]** Eine Lösung des Acetals (5) (700 mg, 2,44 mmol) in 1 N HCl (40 ml) wurde 2 h bei RT gerührt. Die resultierende Aufschlämmung wurde filtriert, wobei sich das HCl-Salz von 2-Phenyl-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on als ein gelbbrauner Feststoff (498 mg, 78,0%) ergab: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,78 (s, 1H), 8,05 (m, 2H, Ar-H), 7,45 (m, 3H, Ar-H), 6,17 (s, 1H, Pyrrol-H), 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); MS (ES): 226,1 (M<sup>+</sup> + 1).

## Herstellung 5:

**[0192]** Eine Modifikation des Cyclisierungsverfahrens von Chen et al. wurde verwendet (Chen, Y. L.; Mansbach, R. S.; Winter, S. M.; Brooks, E.; Collins, J.; Corman, M. L.; Dunaiskis, A. R.; Faraci, W. S.; Gallaschun, R. J.; Schmidt, A.; Schulz, D. W., J. Med. Chem. 1997, 40, 1749–1754.). Eine Lösung von α-Methylbenzylamin (12,5 ml, 97,3 mmol) wurde langsam zu einer eisgekühlten (0°C) Lösung des Bromids (9) (Schema V; 20,0 g, 108 mmol; 90% rein) in Isopropylalkohol (60 ml) gegeben. Man ließ die schwarze Lösung auf RT erwärmen und 15 h rühren. Das Gemisch wurde mit EtOAc (200 ml) verdünnt und mit 0,5 N NaOH (50 ml) gewaschen. Die organische Fraktion wurde getrocknet, filtriert und bis zu einem schwarzen Teer (19,2 g; 94%) konzentriert. Der Rückstand wurde teilweise durch eine Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4/96, R<sub>f</sub> 0,35) bis zu einem schwarzen Feststoff (6,38 g, 31%) als die Verbindung dl-1-(1-Phenylethyl)-2-amino-3-cyano-4-methylpyrrol gereinigt; MS (ES): 226,1 (M<sup>+</sup> + 1).

## Herstellung 6:

**[0193]** Benzoylchlorid (9,37 g, 66,7 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von dl-1-(1-Phenylethyl)-2-amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (Liebigs Ann. Chem. 1986, 1485–1505.) (14,9 g, 62,5 mmol) und Pyridin (10,0 ml) in Dichlormethan (50,0 ml) gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei 0°C wurde Hexan (10,0 ml) zugegeben, um die Fällung des Produkts zu unterstützen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Feststoff wurde aus EtOH/H<sub>2</sub>O umkristallisiert, wobei sich 13,9 g (65%) dl-1-(1-Phenylethyl)-2-phenylcarbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol ergaben, Smp. 218–221°C; <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,72 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,98 (s, 3H), 5,52 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14–17,54 (m, 9H), 7,68–17,72 (dd, J = 1,4 Hz, 6,9 Hz, 2H), 10,73 (s, 1H); MS (ES): 344,4 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0194]** Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Art und Weise erhalten.

## Herstellung 6A:

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-(3-pyridyl)carbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,14–7,42 (m, 5H), 8,08 (m, 2H), 8,75 (m, 3H); MS (ES): 345,2 (M<sup>+</sup> + 1).

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-(2-furyl)carbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,84 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 5,49 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,54 (dd,  $J = 1,8$  Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,12–7,47 (m, 7H); MS (ES): 334,2 ( $\text{M}^- + 1$ ), 230,1.

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-(3-furyl)carbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,80 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 5,48 (q,  $J = 7$  Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,12–7,40 (m, 6H), 7,93 (s, 1H); MS (ES): 334,1 ( $\text{M}^- + 1$ ), 230,0.

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-cyclopentylcarbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,63–1,85 (m, 8H), 2,63 (m, 1H), 5,43 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,05–7,20 (m, 5H); MS (ES): 336,3 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-(2-thienyl)carbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 5,49 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,05–7,55 (m, 8H); MS (ES): 350,1 ( $\text{M}^- + 1$ ), 246,0.

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-(3-thienyl)carbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,83 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 5,49 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,18–7,36 (m, 6H), 7,79 (m, 1H); MS (ES): 350,2 ( $\text{M}^- + 1$ ), 246,1.

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-(4-fluorphenyl)carbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,83 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 5,51 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,16–7,55 (m, 9H); MS (ES): 362,2 ( $\text{M}^- + 1$ ), 258,1.

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-(3-fluorphenyl)carbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,83 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 5,50 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,05–7,38 (m, 7H), 7,67–7,74 (m, 2H); MS (ES): 362,2 ( $\text{M}^- + 1$ ), 258,1.

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-(2-fluorphenyl)carbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,85 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 5,50 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,12–7,35 (m, 6H), 7,53 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,13 (m, 1H); MS (ES): 362,2 ( $\text{M}^- + 1$ ), 258,0.

dl-1-(1-Phenylethyl)-2-isopropylcarbonylamino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,19 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 1,82 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 5,39 (m,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,11–7,36 (m, 5H); MS (ES): 310,2 ( $\text{M}^- + 1$ ), 206,1.

**[0195]** Im Fall der Acylierung von dl-1-(1-Phenylethyl)-2-amino-3-cyano-4-methylpyrrol wurden monoacyliertes dl-1-(1-Phenylethyl)-2-benzoylamino-3-cyano-4-dimethylpyrrol und diacyliertes dl-1-(1-Phenylethyl)-2-dibenzoylamino-3-cyano-4-methylpyrrol erhalten. Monoacyliertes Pyrrol:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz, Ar-H), 7,58–7,12 (m, 8H, Ar-H), 6,18 (s, 1H, Pyrrol-H), 5,52 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ), 2,05 (s, 3H, Pyrrol- $\text{CH}_3$ ), 1,85 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ); MS (ES): 330,2 ( $\text{M}^- + 1$ ); Diacyliertes Pyrrol:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (d, 2H,  $J = 7,7$  Hz, Ar-H), 7,74 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz, Ar-H), 7,52–7,20 (m, 9H, Ar-H), 7,04 (m, 2H, Ar-H), 6,21 (s, 1H, Pyrrol-H), 5,52 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1,77 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1,74 (s, 3H, Pyrrol- $\text{CH}_3$ ); MS (ES): 434,1 ( $\text{M}^- + 1$ ).

#### Herstellung 7:

**[0196]** Konzentrierte Schwefelsäure (1,0 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung von dl-1-(1-Phenylethyl)-2-phenylcarboxyamido-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (1,0 g, 2,92 mmol) in Methanol (10,0 ml) gegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde 15 h unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, wobei sich 0,48 g (48%) dl-5,6-Dimethyl-2-phenyl-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,02 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,25 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,22–7,50 (m, 9H), 8,07–8,12 (dd,  $J = 3,4$  Hz, 6,8 Hz, 2H), 10,51 (s, 1H); MS (ES): 344,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

**[0197]** Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Art und Weise wie die von Herstellung 7 erhalten: dl-5,6-Dimethyl-2-(3-pyridyl)-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,03 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,24 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,09–7,42 (m, 5H), 8,48 (m, 2H), 8,70 (m, 3H); MS (ES): 345,1 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-(2-furyl)-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,98 (d,  $J = 7,8$  Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 6,12 (q,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,48 (dd,  $J = 1,8$  Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,17–7,55 (m, 7H), 9,6 (s, 1H); MS (ES): 334,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-(3-furyl)-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,99 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,24 (q,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,18–7,32 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 8,51 (s, 1H); MS (ES): 334,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-cyclopentyl-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,95 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,68–1,88 (m, 8H), 2,97 (m, 1H), 6,10 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,16–7,30 (m, 5H), 9,29 (s, 1H); MS (ES): 336,3 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-(2-thienyl)-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,13 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 4,8, 2,8 Hz, 1H), 7,26–7,32 (m, 5H), 7,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H); MS (ES): 350,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-(3-thienyl)-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,00 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 6,24 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24–7,33 (m, 5H), 7,33–7,39 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 12,01 (s, 1H); MS (ES): 350,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-(4-fluorphenyl)-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,26 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,12–7,36 (m, 7H), 8,23–8,30 (m, 2H), 11,82 (s, 1H); MS (ES): 362,3 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-(3-fluorphenyl)-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,02 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 6,29 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13–7,51 (m, 7H), 8,00–8,04 (m, 2H), 11,72 (s, 1H); MS (ES): 362,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-(2-fluorphenyl)-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,00 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 6,24 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18–7,45 (m, 8H), 8,21 (m, 1H), 9,54 (s, 1H); MS (ES): 362,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

dl-5,6-Dimethyl-2-isopropyl-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 7,17–7,34 (m, 5H), 10,16 (s, 1H); MS (ES): 310,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

#### Herstellung 8:

**[0198]** Eine Lösung von dl-1-(1-Phenylethyl)-2-benzoylamino-3-cyano-4-dimethylpyrrol (785 mg, 2,38 mmol) mit konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 ml) in DMF (13 ml) wurde bei  $130^\circ\text{C}$  48 h gerührt. Die schwarze Lösung wurde mit  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) verdünnt und mit 1 N NaOH (30 ml) und Salzlösung (30 ml) gewaschen. Die organische Fraktion wurde getrocknet, filtriert, konzentriert und durch eine Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc/Hex, 8/2,  $R_f$  0,35) bis zu einem braunen Feststoff (184 mg, 24%) als dl-5-Methyl-2-phenyl-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on gereinigt.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (m, 2H, Ar-H), 7,62–7,44 (m, 3H, Ar-H), 7,40–7,18 (m, 5H, Ar-H), 6,48 (s, 1H, Pyrrol-H), 6,28 (q, 1H, J = 7,2 Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ), 2,18 (s, 3H, Pyrrol- $\text{CH}_3$ ), 2,07 (d, 3H, J = 7,2 Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ); MS (ES): 330,2 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Herstellung 9:

**[0199]** Ein Gemisch aus dl-1-(1-Phenylethyl)-2-amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (9,60 g, 40,0 mmol) und Ameisensäure (50,0 ml, 98%) wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und Kratzen an den Wänden des Kolbens wurde reichlich Niederschlag gebildet und abfiltriert. Das Material wurde mit Wasser gewaschen, bis die Waschlösungen einen neutralen pH-Wert zeigten, wobei sich dl-5,6-Dimethyl-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on ergab.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,96 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 6,21 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11–7,35 (m, 5H), 7,81 (s, 1H), 11,71 (s, 1H); MS (ES): 268,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

#### Herstellung 10:

**[0200]** dl-5,6-Dimethyl-2-phenyl-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (1,0 g, 2,91 mmol) wurde in Polyphosphorsäure (30,0 ml) suspendiert. Das Gemisch wurde 4 h auf  $100^\circ\text{C}$  erwärmt. Die heiße Suspension wurde auf Eiswasser gegossen, zum Dispergieren der Suspension kräftig gerührt und mit festem KOH auf einen pH-Wert von 6 basisch eingestellt. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und aufgenommen, wobei sich 0,49 g (69%) 5,6-Dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 7,45 (br, 3H), 8,07 (br, 2H), 11,49 (s, 1H), 11,82 (s, 1H); MS (ES): 344,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

**[0201]** Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Art und Weise wie die von Herstellung 10 erhalten: 5-Methyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on. MS (ES): 226,0 ( $\text{M}^- + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-(3-pyridyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on. MS (ES): 241,1 ( $\text{M}^- + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-(2-furyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,13 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 6,39 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,60 (s, 1H); MS (ES): 230,1 ( $\text{M}^- + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-(3-furyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,14 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 11,4 (s, 1H); MS (ES): 230,1 ( $\text{M}^- + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,57–1,91 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 11,24 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ES): 232,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-(2-thienyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,14 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 7,14 (dd,  $J = 3,0, 5,2$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 11,50 (s, 1H); MS (ES): 246,1 ( $M^+ + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-(3-thienyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,17 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 11,47 (s, 1H), 11,69 (s, 1H); MS (ES): 246,1 ( $M^+ + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-(4-fluorphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,17 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 7,31 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 11,47 (s, 1H); MS (ES): 258,2 ( $M^+ + 1$ ).

3,6-Dimethyl-2-(3-fluorphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,18 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,85–7,95 (m, 2H), 11,56 (s, 1H), 11,80 (s, 1H); MS (ES): 258,1 ( $M^+ + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-(2-fluorphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,18 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 7,27–7,37 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 11,54 (s, 1H), 11,78 (s, 1H); MS (ES): 258,1 ( $M^+ + 1$ ).

5,6-Dimethyl-2-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,17 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 11,20 (s, 1H), 11,39 (s, 1H); MS (ES): 206,1 ( $M^+ + 1$ ).

5,6-Dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,13 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 7,65 (s, 1H); MS (ES): 164,0 ( $M^+ + 1$ ).

#### Herstellung 11:

**[0202]** Eine Lösung von 5,6-Dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (1,0 g, 4,2 mmol) in Phosphoroxchlorid (25,0 ml) wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt und dann im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Wasser wurde zur Auslösung der Kristallisation zu dem Rückstand gegeben, und der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und aufgenommen, wobei sich 0,90 g (83%) 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,33 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,46–7,49 (m, 3H), 8,30–8,35 (m, 2H), 12,20 (s, 1H); MS (ES): 258,1 ( $M^+ + 1$ ).

**[0203]** Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Art und Weise wie die von Herstellung 11 erhalten:

4-Chlor-5-methyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin. MS (ES) 244,0 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-6-methyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin. MS (ES) 244,0 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (2, 2H), 7,63 (br s, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,47 (br s, 1H); MS (ES): 230,0 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin. MS (ES): 259,0 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-(2-furyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,35 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,68 (dd,  $J = 1,8, 3,6$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 1,8$  Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 1,8, 3,6$  Hz, 1H); MS (ES): 248,0 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-(3-furyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,31 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 12,02 (s, 1H); MS (ES): 248,1 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,61–1,96 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 11,97 (s, 1H); MS (ES): 250,1 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-(2-thienyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,14 (dd,  $J = 3,1$  Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 12,19 (s, 1H); MS (ES): 264,1 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-(3-thienyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,32 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,62 (dd,  $J = 3,0, 5,2$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); MS (ES): 264,0 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-(4-fluorphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,33 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,30 (m, 2H), 8,34 (m, 2H), 12,11 (s, 1H); MS (ES): 276,1 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-(3-fluorphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 11,57 (s, 1H); MS (ES): 276,1 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-(2-fluorphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,34 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 12,23 (s, 1H); MS (ES): 276,1 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-2-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,24 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,08 (q,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 11,95 (s, 1H); MS (ES): 224,0 ( $M^+ + 1$ ).

4-Chlor-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,31 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 8,40 (s, 1H); MS (ES): 182,0 ( $M^+ + 1$ ).

dl-4-Chlor-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-7-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

## Herstellung 12:

**[0204]** Di-tert-dicarbonat (4,80 g, 22,0 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von dl-1,2-Diaminopropan (1,48 g, 20,0 mmol) und Natriumcarbonat (2,73 g, 22,0 mmol) in Dioxan (100,0 ml) und Wasser (100,0 ml) gegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde 14 h gerührt. Das Dioxan wurde im Vakuum entfernt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde mit EtOAc verrieben und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum bis zur Trockene konzentriert, wobei sich ein Gemisch aus dl-1-Amino-2-(1,1-dimethylethoxy)carbonylaminopropan und dl-2-Amino-1-(1,1-dimethylethoxy)carbonylaminopropan ergab, das durch ein normales Chromatographieverfahren nicht trennbar war. Das Gemisch wurde für die Reaktion in Beispiel 8 verwendet.

## Herstellung 13:

**[0205]** Einige Tropfen N,N-Dimethylformamid wurden bei 0°C zu einer Lösung von Fmoc-β-Ala-OH (1,0 g, 3,212 mmol) und Oxalylchlorid (0,428 g, 0,29 ml, 3,373 mmol) in Dichlormethan (20,0 ml) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, gefolgt von der Zugabe von Cyclopropylmethylamin (0,229 g, 0,28 ml, 3,212 mmol) und Triethylamin (0,65 g, 0,90 ml, 6,424 mmol). Nach 10 min wurde das Gemisch mit 1 M Salzsäure (10,0 ml) behandelt, und das wässrige Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 30,0 ml) extrahiert. Die organische Lösung wurde im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde 0,5 h mit einer Lösung von 20% Piperidin in N,N-Dimethylformamid (20,0 ml) behandelt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit 1 M Salzsäure (20,0 ml) und Ethylacetat (20,0 ml) behandelt. Das Gemisch wurde aufgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit festem Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 8 basisch eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtrieren entfernt, und die wässrige Lösung wurde auf eine Ionenaustauschersäule, die mit 20%igem Pyridin eluiert wurde, aufgebracht, wobei sich 0,262 g (57%) N-Cyclopropylmethyl-β-alaninamid ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,22 (m, 2H), 0,49 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,05 (d, 2H); MS (ES): 143,1 (M<sup>-</sup> + 1).

## Herstellung 14:

## N-tert-Butoxycarbonyl-trans-1,4-cyclohexyldiamin

**[0206]** trans-1,4-Cyclohexyldiamin (6,08 g, 53,2 mmol) wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst. Eine Lösung von Di-t-butylidicarbonat (2,32 g, 10,65 mmol in 40 ml Dichlormethan) wurde durch eine Kanüle zugegeben. Nach 20 Stunden wurde das Reaktionsgemisch zwischen CHCl<sub>3</sub> und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit CHCl<sub>3</sub> (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich 1,20 g eines weißen Feststoffs (53%) ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0–1,3 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,8–2,1 (m, 4H), 2,62 (br m, 1H), 3,40 (br s, 1H), 4,37 (br s, 1H); MS (ES): 215,2 (M<sup>-</sup> + 1).

## 4-(N-Acetyl)-N-tert-butoxycarbonyl-trans-1,4-cyclohexyldiamin

**[0207]** N-tert-Butoxycarbonyl-trans-1,4-cyclohexyldiamin (530 mg, 2,47 mmol) wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Essigsäureanhydrid (250 mg, 2,60 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und CHCl<sub>3</sub> verdünnt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit CHCl<sub>3</sub> (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Umkristallisation (EtOH/H<sub>2</sub>O) ergab 190 mg weiße Kristalle (30%). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,9–1,30 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,96–2,10 (m, 7H), 3,40 (br s, 1H), 3,70 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H); MS (ES): 257,2 (M<sup>-</sup> + 1), 242,1 (M<sup>-</sup> - 15), 201,1 (M<sup>-</sup> - 56).

## 4-(4-trans-Acetamidocyclohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

**[0208]** 4-(N-Acetyl)-N-tert-butoxycarbonyl-trans-1,4-cyclohexyldiamin (190 mg, 0,74 mmol) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit TFA (6 ml) verdünnt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch konzentriert. Der rohe Feststoff, DMSO (2 ml), NaHCO<sub>3</sub> (200 mg, 2,2 mmol) und 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (35 mg, 0,14 mmol) wurden in einem Kolben vereinigt und auf 130°C erwärmt. Nach 4,5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit EtOAc und Wasser verdünnt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie (präparative Siliciumdioxidplatte; CHCl<sub>3</sub>:EtOH, 20:1) ergab 0,3 mg eines gelbbraunen Feststoffs (Ausbeute 1%); MS (ES): 378,2 (M<sup>-</sup> + 1).

## 4-(N-Methansulfonyl)-N-tert-butoxycarbonyl-trans-1,4-cyclohexyldiamin

**[0209]** trans-1,4-Cyclohexyldiamin (530 mg, 2,47 mmol) wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit Pyridin (233 mg, 3,0 mmol) verdünnt. Methansulfonylchlorid (300 mg, 2,60 mmol) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und  $\text{CHCl}_3$  verdünnt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit  $\text{CHCl}_3$  (3 $\times$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Umkristallisation ( $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) ergab 206 mg weiße Kristalle (29%).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,10–1,40 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 2,00–2,20 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,20–3,50 (br s, 2H), 4,37 (br s, 1H); MS (ES) 293,1 ( $\text{M}^- + 1$ ), 278,1 ( $\text{M}^- - 15$ ), 237,1 ( $\text{M}^- - 56$ ).

## 4-(4-trans-Methansulfamidocyclohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-(1-phenylethyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

**[0210]** 4-(N-Sulfonyl)-N-tert-butoxycarbonyl-trans-1,4-cyclohexyldiamin (206 mg, 0,71 mmol) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit TFA (6 ml) verdünnt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch konzentriert. Das rohe Reaktionsgemisch, DMSO (2 ml),  $\text{NaHCO}_3$  (100 mg, 1,1 mmol) und 1-Chlor-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin wurden in einem Kolben vereinigt und auf 130°C erwärmt. Nach 15 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit  $\text{EtOAc}$  (3 $\times$ ) verdünnt. Die vereinigten organischen Schichten wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie (präparative Siliciumdioxidplatte,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ , 20:1) ergab 2,6 mg eines gelbbraunen Feststoffs (Ausbeute 5%); MS (ES): 414,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

## Referenzbeispiel 1:

**[0211]** Eine Lösung von 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (0,50 g, 1,94 mmol) und 4-trans-Hydroxycyclohexylamin (2,23 g, 19,4 mmol) in Methylsulfoxid (10,0 ml) wurde 5 h auf 130°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (10,0 ml) zugegeben, und die so erhaltene wässrige Lösung wurde mit  $\text{EtOAc}$  (3  $\times$  10,0 ml) extrahiert. Die vereinigte  $\text{EtOAc}$ -Lösung wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und filtriert, das Filtrat wurde im Vakuum bis zur Trockene konzentriert, der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert, wobei sich 0,49 g (75%) 4-(4-trans-Hydroxycyclohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben. Smp. 197–199°C;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25–1,59 (m, 8H), 2,08 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,68–3,79 (m, 1H), 4,32–4,38 (m, 1H), 4,88 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,26–7,49 (m, 3H), 8,40–8,44 (dd,  $J = 2,2, 8$  Hz, 2H), 10,60 (s, 1H); MS (ES): 337,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

**[0212]** Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Art und Weise wie die von Referenzbeispiel 1 erhalten:

dl-4-(3-trans-Hydroxycyclopentyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,58–1,90 (br, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,48–4,57 (m, 1H), 4,91–5,01 (m, 2H), 7,35–7,46 (m, 3H), 8,42–8,47 (m, 2H), 10,11 (s, 1H); MS (ES): 323,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

Für die Herstellung von 3-trans-Hydroxycyclopentylamin siehe EP-A-322242.

dl-4-(3-cis-Hydroxycyclopentyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (Für die Herstellung von 3-cis-Hydroxycyclopentylamin siehe EP-A-322242.).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82–2,28 (br, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,53–4,60 (m, 1H), 4,95–5,08 (m, 1H), 5,85–5,93 (d, 1H), 7,35–7,47 (m, 3H), 8,42–8,46 (m, 2H), 10,05 (s, 1H); MS (ES): 323,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

## Referenzbeispiel 2:

**[0213]** 4-(4-trans-Hydroxycyclohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (0,05 g, 0,149 mmol) wurde bei 0°C unter Rühren zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von Triphenylphosphin (0,047 g, 0,179 mmol) und Benzoesäure (0,022 g, 0,179 mmol) in THF (1,0 ml) gegeben. Diethylazodicarboxylat (0,028 ml, 0,179 mmol) wurde dann während 10 Minuten tropfenweise zugegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch anschließend auf Raumtemperatur erwärmen. Nachdem die Reaktion gemäß DC beendet war, wurde das Reaktionsgemisch mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat (3,0 ml) gelöscht. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Ether (2  $\times$  5,0 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Ether (2,0 ml) und Hexan (5,0 ml) wurden zu dem Rückstand gegeben, und daraufhin wurde der größte Teil des Triphenylphosphinoxids abfiltriert. Das Konzentrieren des Filtrats ergab ein viskoses Öl, das durch eine Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat = 4:1) gereinigt wurde, wobei sich 5,0 mg (7,6%) 4-(4-cis-Benzoyloxycyclohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben; MS (ES): 441,3 ( $\text{M}^- + 1$ ). Die Reaktion erzeugte auch 50,0 mg (84%) 4-(3-Cyclohexenyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin. MS (ES): 319,2 ( $\text{M}^- + 1$ ).

## Referenzbeispiel 3:

**[0214]** 10 Tropfen 2 M Natriumhydroxid wurden zu einer Lösung von 4-(4-cis-Benzoyloxycyclohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (5,0 mg, 0,0114 mmol) in Ethanol (1,0 ml) gegeben. Nach 1 h wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (3 × 5,0 ml) extrahiert, und die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat = 4:1) unterzogen, wobei sich 3,6 mg (94%) 4-(4-cis-Hydroxycyclohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben. MS (ES): 337,2 ( $M^+ + 1$ ).

## Referenzbeispiel 4:

**[0215]** 4-(3-tert-Butyloxy-3-oxopropyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (70,0 mg, 0,191 mmol) wurde in Trifluoressigsäure:Dichlormethan (1:1, 5,0 ml) gelöst. Die so erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt und dann 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde einer präparativen Dünnschichtchromatographie (EtOAc:Hexan:AcOH = 7:2,5:0,5) unterzogen, wobei sich 40,0 mg (68%) 4-(3-Hydroxy-3-oxopropyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,32 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 7,55 (m, 3H), 8,24 (m, 2H); MS (ES): 311,1 ( $M^+ + 1$ ).

## Referenzbeispiel 5:

**[0216]** 4-(3-Hydroxy-3-oxopropyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (50,0 mg, 0,161 mmol) wurde in einem Gemisch aus N,N-Dimethylformamid (0,50 ml), Dioxan (0,50 ml) und Wasser (0,25 ml) gelöst. Methylamin (0,02 ml, 40 Gew.-% in Wasser, 0,242 mmol), Triethylamin (0,085 ml) und N,N,N',N'-Tetramethyluroniumtetrafluorborat (61,2 mg, 0,203 mmol) wurden zu dieser Lösung gegeben. Nach 10-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung konzentriert, und der Rückstand wurde einer präparativen Dünnschichtchromatographie (EtOAc) unterzogen, wobei sich 35,0 mg (67%) 4-(3-N-Methyl-3-oxopropyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,92 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,90 (t, 1H), 6,12 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,41 (m, 2H), 10,68 (s, 1H); MS

## Referenzbeispiel 6:

**[0217]** Ein Gemisch aus 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (0,70 g, 2,72 mmol) und 1,2-Diaminoethan (10,0 ml, 150 mmol) wurde unter einer inerten Atmosphäre 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Amin wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde der Reihe nach mit Ether und Hexan gewaschen, wobei sich 0,75 g (98%) 4-(2-Aminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben. MS (ES): 282,2 ( $M^+ + 1$ ), 265,1 ( $M^+ - \text{NH}_3$ ).

## Referenzbeispiel 7:

**[0218]** Propionylchlorid (25,6 mg, 0,024 ml, 0,274 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von 4-(2-Aminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (70,0 mg, 0,249 mmol) und Triethylamin (50,4 mg, 0,498 mmol) in Dichlormethan (2,0 ml) gegeben. Nach 1 h wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde einer präparativen Dünnschichtchromatographie (EtOAc) unterzogen, wobei sich 22,0 mg (26%) 4-(2-Propionylaminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben. MS (ES): 338,2 ( $M^+ + 1$ ).

**[0219]** Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Art und Weise wie die von Referenzbeispiel 7 erhalten:

4-(2-N'-Methylharnstoffethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,13 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,53 (d, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 5,68 (t, 1H), 5,84 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 8,36 (dd, 2H), 9,52 (s, 1H); MS (ES): 339,3 ( $M^+ + 1$ ).

## Referenzbeispiel 8:

**[0220]** 4-(2-Aminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (55,0 mg, 0,196 mmol) wurde zu einer Lösung von 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (41,1 mg, 0,215 mmol), Dimethylaminopyridin (2,4 mg, 0,020 mmol) und Brenztraubensäure (18,9 mg, 0,015 ml, 0,215 mmol) in Dichlormethan (2,0 ml) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Die übliche Aufarbeitung und

eine Säulenchromatographie (EtOAc) ergaben dann 10,0 mg (15%) 4-(2'-Pyruvylamidoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin. MS (ES): 352,2 ( $M^- + 1$ ).

## Referenzbeispiel 9:

**[0221]** N-Trimethylsilylisocyanat (43,3 mg, 0,051 ml, 0,320 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-(2-Aminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (60,0 mg, 0,213 mmol) in Dichlormethan (2,0 ml) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt, gefolgt von der Zugabe von wässrigem Natriumhydrogencarbonat. Nach dem Filtrieren durch eine kleine Menge Silicagel wurde das Filtrat im Vakuum bis zur Trockene konzentriert, wobei sich 9,8 mg (14%) 4-(2-Harnstoffethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben. MS (ES): 325,2 ( $M^- + 1$ ).

## Referenzbeispiel 10:

**[0222]** Die Reaktion von 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin mit dem Gemisch aus dl-1-Amino-2-(1,1-dimethylethoxy)carbonylamino-propan und dl-2-Amino-1-(1,1-dimethylethoxy)carbonylamino-propan wurde auf ähnliche Art und Weise wie die von Beispiel 1 durchgeführt. Die Reaktion ergab ein Gemisch aus dl-4-(1-Methyl-2-(1,1-dimethylethoxy)carbonylamino)ethylamino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin und dl-4-(2-Methyl-2-(1,1-dimethylethoxy)carbonylamino)ethylamino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, die durch eine Säulenchromatographie (EtOAc:Hexan = 1:3) getrennt wurden. Die erste Fraktion war dl-4-(1-Methyl-2-(1,1-dimethylethoxy)carbonylaminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29–1,38 (m, 12H), 1,95 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,34–3,43 (m, 2H), 4,62–4,70 (m, 1H), 5,36–5,40 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5,53 (br, 1H), 7,37–7,49 (m, 3H), 8,37–8,44 (m, 2H), 10,75 (s, 1H). MS 396,3 ( $M^- + 1$ ); die zweite Fraktion war dl-4-(2-(1,1-Dimethylethoxy)carbonylamino-propyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26–1,40 (m, 12H), 2,00 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,60–3,90 (m, 2H), 3,95–4,10 (m, 1H), 5,41–5,44 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 5,65 (br, 1H), 7,40–7,46 (m, 3H), 8,37–8,44 (m, 2H), 10,89 (s, 1H); MS (ES): 396,2 ( $M^- + 1$ ).

## Referenzbeispiel 11:

**[0223]** dl-4-(1-Methyl-2-(1,1-dimethylethoxy)carbonylaminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (60,6 mg, 0,153 mmol) wurde 14 h mit Trifluoressigsäure (0,5 ml) in Dichlormethan (2,0 ml) behandelt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum bis zur Trockene entfernt. Der Rückstand wurde in N,N-Dimethylformamid (2,0 ml) und Triethylamin (2,0 ml) gelöst. Essigsäureanhydrid (17,2 mg, 0,016, 0,169 mmol) wurde bei 0°C zu der Lösung gegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur 48 h gerührt und dann im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde einer präparativen Dünnschichtchromatographie (EtOAc) unterzogen, wobei sich 27,0 mg (52%) dl-4-(1-Methyl-2-acetylaminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38–1,42 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,38–3,60 (m, 2H), 4,65–4,80 (m, 1H), 5,23–5,26 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7,40–7,51 (m, 3H), 8,37–8,43 (m, 2H), 10,44 (s, 1H); MS (ES): 338,2 ( $M^- + 1$ ).

## Referenzbeispiel 12:

**[0224]** (R,R)-4-(2-Aminocyclohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, das auf ähnliche Art und Weise wie die von Referenzbeispiel 1 aus 4-Chlor-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (0,15 g, 0,583 mmol) und (1R,2R)-(-)-1,2-Diaminocyclohexan (0,63 g, 5,517 mmol) hergestellt wurde, wurde bei Raumtemperatur 2 h mit Triethylamin (0,726 g, 7,175 mmol) und Essigsäureanhydrid (0,325 g, 3,18 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10,0 ml) behandelt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden Ethylacetat (10,0 ml) und Wasser (10,0 ml) zu dem Rückstand gegeben. Das Gemisch wurde aufgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat ( $2 \times 10,0$  ml) extrahiert. Die vereinigte Ethylacetatlösung wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum bis zur Trockene konzentriert, und der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie (EtOAc:Hexan = 1:1) unterzogen, wobei sich 57,0 mg (26%) (R,R)-4-(2-Acetylaminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,72 (br, 1H), 4,24 (br, 1H), 5,29 (d, 1H), 7,43–7,48 (m, 3H), 8,35–8,39 (m, 2H), 8,83 (s, 1H); MS (ES): 378,3 ( $M^- + 1$ ).

## Referenzbeispiel 13:

**[0225]** Essigsäureanhydrid (0,108 g, 1,06 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von 4-(2-Hydroxyethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (40,0 mg, 0,141 mmol) in Pyridin (1,0 ml) gegeben. Das

Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde einer präparativen Dünnschichtchromatographie (EtOAc:Hexan = 1:1) unterzogen, wobei sich 32,3 mg (71%) 4-(2-Acetyloxyethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,90 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 5,42 (m, 1H), 7,41–7,49 (m, 3H), 8,42 (m, 2H), 11,23 (s, 1H).

## Referenzbeispiel 14:

**[0226]** Eine Lösung von Fmoc-β-Ala-OH (97,4 mg, 0,313 mmol) und Oxalylchlorid (39,7 mg, 27,3 μl, 0,313 mmol) in Dichlormethan (4,0 ml) mit 1 Tropfen N,N-Dimethylformamid wurde bei 0°C 1 h gerührt, gefolgt von der Zugabe von 4-(2-Aminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (80,0 mg, 0,285 mmol) und Triethylamin (57,6 mg, 79,4 μl, 0,570 mmol) bei 0°C. Nach 3 h wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde 0,5 h mit der Lösung von 20% Piperidin in N,N-Dimethylformamid (2,0 ml) behandelt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Diethylether:Hexan (1:5) gewaschen, wobei sich 3,0 mg (3%) 4-(6-Amino-3-aza-4-oxohexyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben. MS (ES): 353,2 (M<sup>-</sup> + 1).

## Referenzbeispiel 15:

**[0227]** Eine Lösung von 4-(2-Aminoethyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (70,0 mg, 0,249 mmol) und Bernsteinsäureanhydrid (27,0 mg, 0,274 mmol) in Dichlormethan (4,0 ml) mit 1 Tropfen N,N-Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20%igem Natriumhydroxid (3 × 5,0 ml) extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit 3 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,0 angesäuert. Das ganze Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Lösung wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum bis zur Trockene konzentriert, wobei sich 15,0 mg (16%) 4-(7-Hydroxy-3-aza-4,7-dioxoheptyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ergaben. MS (ES): 382,2 (M<sup>+</sup> + 1).

## Beispiel 16:

**[0228]** 700 mg 4-(cis-3-Hydroxycyclopentyl)amino-2-phenyl-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, gefolgt von 455 mg N-Boc-Glycin, 20 mg N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP), 293 mg Hydroxybenzotriazol (HOBT) und 622 mg 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDCI) wurden bei Raumtemperatur zu 10 ml Dimethylformamid (DMF) gegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch über Nacht rühren. DMF wurde dann unter reduziertem Druck entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde zwischen 20 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser verteilt. Der wässrige Teil wurde mit 2 × 20 ml Ethylacetat weiter extrahiert, und die vereinigten organischen Teile wurden mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Reinigung auf Silicagel unter Eluieren mit Ethylacetat/Hexan ergab 410 mg des gewünschten Produkts: 4-(cis-3-(N-t-Butoxycarbonyl-2-aminoacetoxy)cyclopentyl)amino-2-phenyl-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, MS (ES) (M<sup>-</sup> + 1) = 480,2. Der Ester wurde dann bei Raumtemperatur mit 5 ml 20% Trifluoressigsäure in Dichlormethan behandelt, über Nacht belassen und dann konzentriert. Das Verreiben mit Ethylacetat ergab 300 mg eines grauweißen Feststoffs, 4-(cis-3-(2-Aminoacetoxy)cyclopentyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidintrifluoressigsäuresalz; MS (ES) (M<sup>-</sup> + 1) = 380,1.

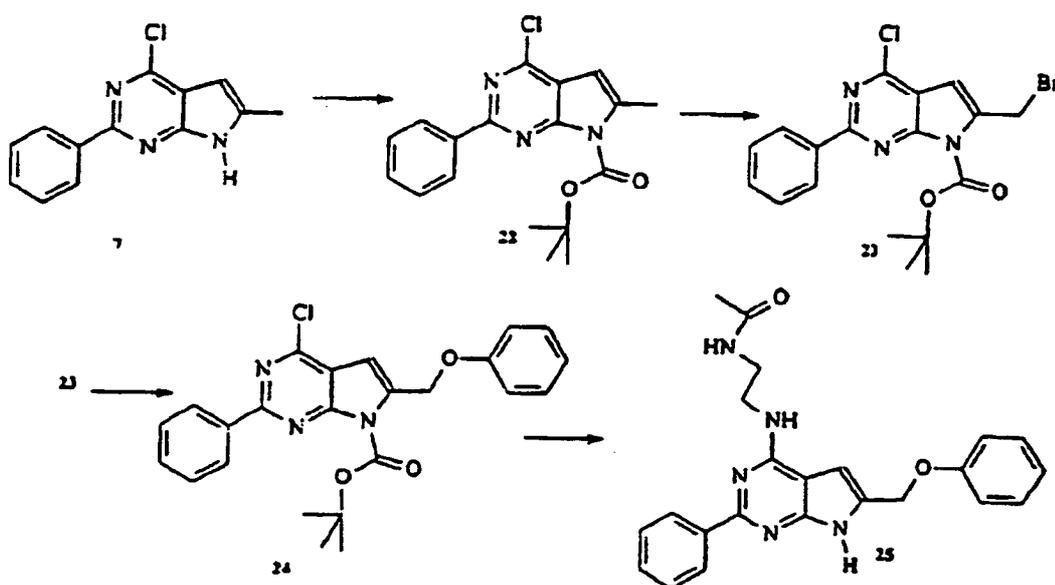
**[0229]** Für einen Fachman ist es selbstverständlich, dass die folgenden Verbindungen durch die vorstehend offenbarten Verfahren hergestellt werden können:

4-(cis-3-Hydroxycyclopentyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin. MS (ES) (M<sup>-</sup> + 1) = 323,1.

4-(cis-3-(2-Aminoacetoxy)cyclopentyl)amino-5,6-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidintrifluoressigsäuresalz. MS (ES) (M<sup>-</sup> + 1) = 380,1.

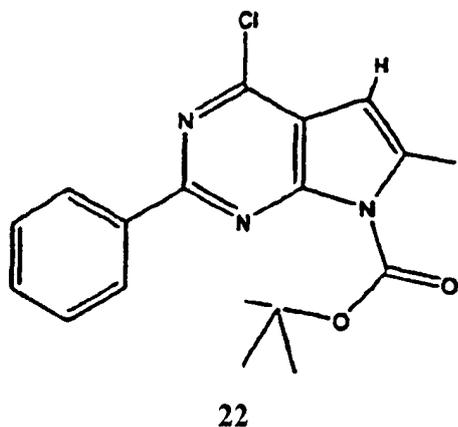
## Referenzbeispiel 17

## Schema IX

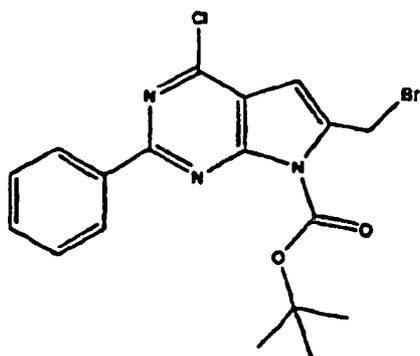


**[0230]** Der Pyrrolstickstoff von (7) (Schema IX) wurde mit Di-*t*-butyldicarbonat unter basischen Bedingungen geschützt, wobei sich das entsprechende Carbamat (22) ergab. Eine Radikalbromierung von (22) verlief regioselektiv, wobei sich das Bromid (23) ergab. Im Allgemeinen diene die Verbindung (23) als elektrophile Schlüsselzwischenverbindung für verschiedene nukleophile Kupplungspartner. Der Ersatz des Alkylbromids durch Natriumphenolat trihydrat ergab die Verbindung (24). Die nachfolgende Verdrängung des Arylchlorids und die Entfernung der *t*-Butylcarbamatschutzgruppe fand in einem Schritt statt, wobei sich die gewünschte Verbindung (25) ergab.

Detaillierte Synthese der Referenzverbindungen (22)–(25) gemäß Schema IX

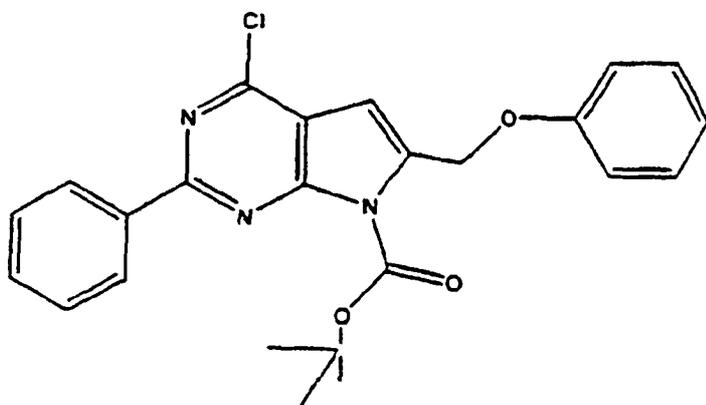


**[0231]** Di-*t*-butyldicarbonat (5,37 g, 24,6 mmol) und Dimethylaminopyridin (1,13 g, 9,2 mmol) wurden zu einer Lösung, die (7) (1,50 g, 6,15 mmol) und Pyridin (30 ml) enthielt, gegeben. Nach 20 h wurde das Reaktionsgemisch konzentriert, und der Rückstand wurde zwischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser verteilt. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Schicht wurde abgetrennt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich ein schwarzer Feststoff ergab. Eine Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc/Hexan, 1/9,  $R_f$  0,40) ergab 1,70 g (80%) eines weißen Feststoffs (22).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (m, 2H, Ar-H), 7,45 (m, 3H, Ar-H), 6,39 (s, 1H, Pyrrol-H), 2,66 (s, 3H, Pyrrol- $\text{CH}_3$ ), 1,76 (s, 9H, Carbamat- $\text{CH}_3$ ); MS,  $M + 1 = 344,1$ ; Smp. = 175–177°C.



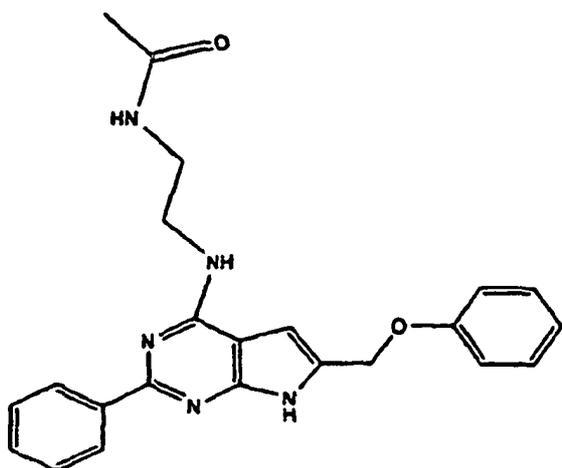
23

**[0232]** N-Bromsuccinimid (508 mg, 2,86 mmol) und AIBN (112 mg, 0,68 mmol) wurden zu einer Lösung, die (22) (935 mg, 2,71 mmol) und  $\text{CCl}_4$  (50 ml) enthielt, gegeben. Die Lösung wurde unter Rückfluss erhitzt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein weißer Feststoff ergab. Eine Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan, 1/1,  $R_f$  0,30) ergab 960 mg (84%) eines weißen Feststoffs (23).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (m, 2H, Ar-H), 7,48 (m, 3H, Ar-H), 6,76 (s, 1H, Pyrrol-H), 4,93 (s, 2H, Pyrrol- $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 1,79 (s, 9H, Carbamat- $\text{CH}_3$ ); MS,  $M + 1 = 423,9$ ; Smp. = 155–157°C.



24

**[0233]** Natriumphenoxidtrihydrat (173 mg, 1,02 mmol) wurde in einer Portion zu einer Lösung des in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) und DMF (10 ml) gelösten Bromids (23) (410 mg, 0,97 mmol) gegeben. Nach 2 h wurde die Reaktionslösung zwischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser verteilt. Die Wasserschicht wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Schichten wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich ein gelber Feststoff ergab. Eine Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc/Hexan, 1/6,  $R_f$  0,30) ergab 210 mg (50%) eines weißen Feststoffs (24).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (m, 2H, Ar-H), 7,48 (m, 3H, Ar-H), 7,34 (m, 2H, Ar-H), 7,03 (m, 3H, Ar-H), 6,83 (s, 1H, Pyrrol-H), 5,45 (s, 2H, Ar $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1,76 (s, 9H, Carbamat- $\text{CH}_3$ ); MS,  $M^- = 436,2$ .

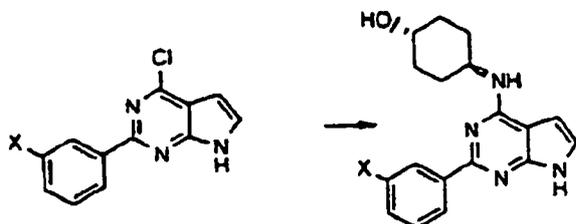


25

**[0234]** Eine Lösung, die (24) (85 mg, 0,20 mmol), N-Acetylethylendiamin (201 mg, 1,95 mmol) und DMSO (3 ml) enthält, wurde auf 100°C erwärmt. Nach 1 h wurde die Temperatur auf 130°C erhöht. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen EtOAc und Wasser verteilt. Die Wasserschicht wurde mit EtOAc (2×) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Schichten werden mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; EtOH/CHCl<sub>3</sub>, 1/10, R<sub>f</sub> 0,25) ergab 73 mg (93%) eines weißen, schaumigen Feststoffs (25). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,81 (br s, 1H, N-H), 8,39 (m, 2H, Ar-H), 8,03 (br t, 1H, N-H), 7,57 (br t, 1H, N-H), 7,20–7,50 (m, 5H, Ar-H), 6,89–7,09 (m, 3H, Ar-H), 6,59 (s, 1H, Pyrrol-H), 5,12 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3,61 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,36 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1,79 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); MS, M + 1 = 402,6.

Referenzbeispiel 18: Synthese von Adenosin-A<sub>2</sub>-Antagonisten

**[0235]** Die Verbindung 1319 und die Verbindung 1320 (Tabelle 13 nachstehend) können durch die allgemeinen Verfahren hier hergestellt werden.



Verbindung 26 X = F      Verbindung 1319

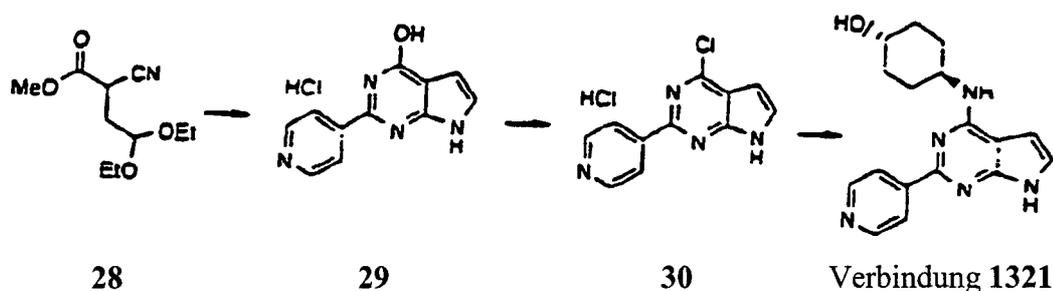
Verbindung 27 X = Cl      Verbindung 1320

Verbindung 1319 (81%) <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,37 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 4,11 (br s, 1H), 4,61 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 6,59 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 8 Hz, 14 Hz), 8,03 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8 Hz), 11,55 (br s, 1H), MS (ES): 327,0 (M<sup>+</sup> + 1).

Verbindung 1320 (31%) MS (ES): 343,1 (M<sup>+</sup> + 1).

Referenzbeispiel 19: Synthese eines Adenosin-A<sub>1</sub>-Antagonisten

**[0236]** Die Verbindung 1321 (Tabelle 13 nachstehend) kann durch die nachstehend angegebenen allgemeinen Verfahren hergestellt werden.



**[0237]** Die Verbindung 28 (10,93 g, 50,76 mmol) wurde in DMF (67 ml) gelöst. 4-Amidinopyridinhydrochlorid (8,0 g, 50,76 mmol) und DBU (15,4 g, 101,5 mmol) wurden der Reihe nach zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde auf 85°C erwärmt. Nach 22 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und das DMF wurde im Vakuum entfernt. Das dunkle Öl wurde mit 2 M HCl (80 ml) verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde stehen gelassen. Nach 2 Stunden wurde die Lösung auf 10°C abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet, wobei sich 7,40 g eines gelben Feststoffs, Verbindung 29 (69%), ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 6,58 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,53 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 9,00 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 12,35 (br s, 1H); MS (ES): 212,8 (M<sup>-</sup> + 1).

**[0238]** Die Verbindung 29 (7,4 mmol, 29,8 mmol) wurde mit POCl<sub>3</sub> verdünnt und auf 105°C erwärmt. Nach 18 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und das POCl<sub>3</sub> wird im Vakuum entfernt. Das dicke, dunkle Öl wird mit MeOH (75 ml), gefolgt von Ether (120 ml) verdünnt. Der amorphe, rote Feststoff wird abfiltriert und mit Ether gewaschen, wobei sich 3,82 g eines roten Feststoffs ergeben. Der rohe Feststoff ist zu ungefähr 80% rein und wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet. MS (ES): 230,7 (M<sup>-</sup> + 1).

Verbindung 1321 <sup>1</sup>H-NMR (15%) (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,38 (m, 4H), 1,92 (br s, 2H), 2,02 (br s, 2H), 3,44 (br s, 1H), 4,14 (br s, 1H), 4,56 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,63 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 8,20 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 8,65 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 11,67 (br s, 1H); MS (ES): 310,2 (M<sup>-</sup> + 1).

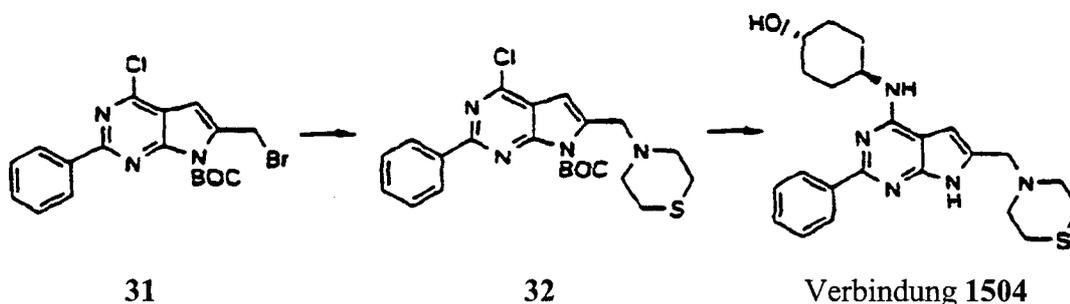
Verbindung 1501 (Tabelle 15 nachstehend) <sup>1</sup>H-NMR (70%) (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,84 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,42 (m, 3H), 8,36 (m, 2H); MS (ES): 296,0 (M<sup>-</sup> + 1).

Verbindung 1502 (Tabelle 15 nachstehend) MS (ES): 345,0 (M<sup>-</sup> + 1).

Verbindung 1500 (Tabelle 15 nachstehend) <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40–1,80 (m, 6H), 1,85–2,10 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,50 (d, 3H), 3,90–4,10 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,03 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 8,37 (m, 2H), 9,15 (br s, 1H); MS (ES): 393,3 (M<sup>-</sup> + 1).

#### Beispiel 20: Synthese eines Adenosin-A<sub>1</sub>-Antagonisten

**[0239]** Die Verbindung 1504 (Tabelle 15 nachstehend) kann durch die nachstehend angegebenen allgemeinen Verfahren hergestellt werden.

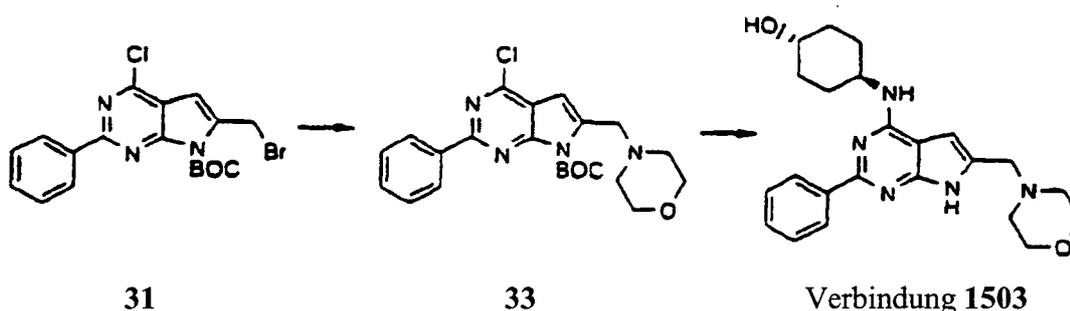


**[0240]** Die Verbindung 31 (200 mg, 0,47 mmol) wurde in DCM (4 ml) gelöst. Triethylamin (51 mg, 0,5 mmol) und Thiomorpholin (52 mg, 0,5 mmol) wurden der Reihe nach zugegeben. Die Lösung wurde mehrere Minuten gemischt und 72 Stunden stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM und H<sub>2</sub>O verdünnt, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit DCM extrahiert. Die vereinigten DCM-Schichten wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Ethylether wurde zu der rohen Probe gegeben, und der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, wobei sich 100 mg eines weißen Feststoffs, 32 (62%), ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76 (s, 9H), 2,66 (br s, 2H), 2,79 (br s, 2H), 3,86 (s, 2H), 7,46 (m, 3H), 8,50 (m, 2H).

**[0241]** Die Verbindung 32 wurde mit DMSO (3 ml) und trans-4-Aminocyclohexanol (144 mg, 1,25 mmol) vereinigt und 4 Stunden auf 130°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit EtOAc und H<sub>2</sub>O verdünnt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O und Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie (Siliciumdioxid, CHCl<sub>3</sub>/EtOH, 8:1) ergibt 32 mg eines gelbbraunen Öls. Ethylether wurde zugegeben, und der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, wobei sich 5 mg eines weißen Feststoffs (9%), OSIC-148265, ergaben: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,44 (br m, 4H), 2,03 (br m, 2H), 2,21 (br m, 2H), 2,70 (br m, 8H), 3,63 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 4,26 (br s, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 8,33 (m, 2H).

#### Beispiel 21: Synthese eines Adenosin-A<sub>1</sub>-Antagonisten

**[0242]** Die Verbindung 1503 (Tabelle 15 nachstehend) kann durch die nachstehend angegebenen allgemeinen Verfahren hergestellt werden.



**[0243]** Das Bromid, die Verbindung 31 (220 mg, 0,47 mmol), wurde in DMF:Dichlormethan, 1:1 (5 ml) gelöst. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71 mg, 0,52 mmol) und Morpholin (0,047 ml, 0,47 mmol) wurden zugegeben. Man ließ das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen H<sub>2</sub>O und Dichlormethan verteilt. Die organische Schicht wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich ein grauweißer Feststoff ergab, der nach dem Verreiben mit Ether/Hexan 175 mg eines weißen Feststoffs, 33 (84%), ergab. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,9 (9H, s), 2,54 (4H, s), 3,65 (4H, s), 3,85 (1H, s), 6,59 (1H, s), 7,45 (3H, m), 8,5 (2H, m).

**[0244]** Die Verbindung 33 (50 mg, 0,11 mmol) und trans-4-Aminocyclohexanol (105 mg, 0,91 mmol) wurden in DMSO (2 ml) aufgenommen. Die resultierende Lösung wurde mit N<sub>2</sub> gespült und dann in einem Ölbad auf 100°C erwärmt und über Nacht gerührt. Das rohe Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und zweimal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO<sub>4</sub> und Filtrieren wurde die organische Schicht im Vakuum konzentriert, wobei sich ein oranger Feststoff ergab. Eine Chromatographie (Siliciumdioxid, 10% CH<sub>3</sub>OH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ergab 15 mg (33%). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24–1,62 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,26 (4H, m), 3,53 (4H, m), 4,22 (1H, m), 4,73 (1H, m), 5,85 (1H, d), 6,15 (1H, s), 7,25 (3H, m), 8,42 (2H, m), 10,0 (1H, s); MS (ES): 408 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0245]** Die Verbindungen 1500, 1501 und 1502 können unter Verwendung ähnlicher Herstellungsschritte von Beispiel 20 durch Behandeln der Verbindung 32 mit einem geeignet substituierten Amin hergestellt werden.

**[0246]** Tests mit dem β-Galactosidase-Reportergen in Hefe für den menschlichen Adenosin-A<sub>1</sub>- und -A<sub>2a</sub>-Rezeptor: Hefestämme (*S. cerevisiae*) wurden mit menschlichem Adenosin A<sub>1</sub> (A<sub>1</sub>R; CADUS-Stamm CY12660) oder menschlichem A<sub>2a</sub> (A<sub>2a</sub>; CADUS-Stamm CY8362) und unter Zugabe eines lacZ-(β-Galactosidase)-Reportergens zur Verwendung zum Ablesen der Funktion transformiert. Eine vollständige Beschreibung der Transformationen ist nachstehend aufgeführt (siehe Hefestämme). NECA (5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin), ein wirksamer Adenosinrezeptoragonist mit einer ähnlichen Affinität für A<sub>1</sub>- und A<sub>2a</sub>-Rezeptoren, wurde für alle Tests als Ligand verwendet. Die Testverbindungen wurden bei 8 Konzentrationen (0,1–10000 nM) auf die Fähigkeit, eine durch NECA induzierte β-Galactosidaseaktivität durch CY12660 oder CY8362 zu hemmen, untersucht.

**[0247]** Herstellung von Hefestammkulturen: Jeder der entsprechenden Hefestämme, CY12660 und CY8362, wurde auf einer LT-Agarplatte ausgestrichen und bei 30°C inkubiert, bis Kolonien beobachtet wurden. Hefe aus diesen Kolonien wurde zu LT-Flüssigkeit (pH 6,8) gegeben und über Nacht bei 30°C gezüchtet. Jeder Hefestamm wurde dann bis zu einer OD<sub>600</sub> = 1,0–2,0 (ungefähr 1–2 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml) verdünnt, was spektrophotometrisch (VMAX von Molecular Devices) bestimmt wurde. 4 ml 40%iges Glycerin (1:1,5, Vol.:Vol.) wurden zu

je 6 ml flüssiger Hefekultur gegeben ("Hefe/Glycerin-Stammlösung"). Von dieser Hefe/Glycerin-Stammlösung wurden 10 aliquote Teile je 1 ml hergestellt und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert, bis sie für den Test benötigt wurden.

**[0248]** Test mit Hefe- $A_1R$  und  $-A_{2a}R$ : Je ein Fläschchen der Hefe/Glycerin-Stammlösung von CY8362 und CY12660 wurde aufgetaut und zum Animpfen von ergänzten LT-Flüssigmedien, pH 6,8 (92 ml LT-Flüssigkeit, zu der gegeben wird: 5 ml 40%ige Glucose, 0,45 ml 1 M KOH und 2,5 ml Pipes, pH 6,8), verwendet. Die flüssigen Kulturen wurden 16–18 h (über Nacht) bei  $30^{\circ}\text{C}$  gezüchtet. Aliquote Teile von Übernacht-Kulturen wurden dann in LT-Medien, enthaltend Adenosindeaminase mit 4 U/ml (Typ VI oder VII aus der Darmschleimhaut von Kälbern, Sigma), verdünnt, wobei eine  $OD_{600} = 0,15$  ( $1,5 \times 10^6$  Zellen/ml) für CY8362 ( $A_{2a}R$ ) und eine  $OD_{600} = 0,50$  ( $5 \times 10^6$  Zellen/ml) für CY12660 ( $A_1R$ ) erhalten wurden.

**[0249]** Die Tests wurden mit einem Endvolumen von 100  $\mu\text{l}$  in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen durchgeführt, so dass eine Endkonzentration von 2% DMSO in allen Vertiefungen erzielt wurde. Für die primäre Durchmusterung wurden 1–2 Konzentrationen der Testverbindungen verwendet (10  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ ). Für die Profilbestimmung der Verbindung wurden 8 Konzentrationen (10000, 1000, 500, 100, 50, 10, 1 und 0,1 nM) untersucht. 10  $\mu\text{l}$  20%iges DMSO wurden in die Vertiefungen "Kontrolle" und "Gesamt" jeder Mikrotiterplatte gegeben, während 10  $\mu\text{l}$  der Testverbindung (in 20%igem DMSO) in die Vertiefungen "Unbekannt" gegeben wurden. Anschließend wurden 10  $\mu\text{l}$  NECA (5  $\mu\text{M}$  für  $A_1R$ , 1  $\mu\text{M}$  für  $A_{2a}R$ ) in die Vertiefungen "Gesamt" und "Unbekannt" gegeben; 10  $\mu\text{l}$  PBS wurden in die Vertiefungen "Kontrolle" gegeben. Bei der abschließenden Zugabe wurden 80  $\mu\text{l}$  Hefestamm, CY8362 oder CY12660, in alle Vertiefungen gegeben. Alle Platten wurden dann kurz bewegt (Rundschtüttler von LabLine, 2–3 min), und man ließ sie 4 h bei  $30^{\circ}\text{C}$  in einem Trockenofen inkubieren.

**[0250]** Die  $\beta$ -Galactosidaseaktivität kann unter Verwendung von entweder kolorimetrischen (z.B. ONPG, CPRG), lumineszierenden (z.B. Galacton-Star) oder fluorometrischen (z.B. FDG, Resorufin) Substraten quantitativ bestimmt werden. Gegenwärtig ist ein Fluoreszenznachweis auf der Basis eines hervorragenden Signal-Rausch-Verhältnisses, von relativer Störungsfreiheit und niedrigen Kosten bevorzugt. Fluoresceindigalactopyranosid (FDG, Molecular Probes oder Marker Gene Technologies), ein fluoreszierendes  $\beta$ -Galactosidase-substrat, wurde in alle Vertiefungen mit 20  $\mu\text{l}$ /Vertiefung (Endkonzentration = 80  $\mu\text{M}$ ) gegeben. Die Platten wurden 5–6 sec geschüttelt (Rundschtüttler von LabLine) und dann bei  $37^{\circ}\text{C}$  90 min (Inkubator mit 95%  $\text{O}_2$ /5%  $\text{CO}_2$ ) inkubiert. Am Ende der Inkubationsdauer von 90 min wurde die  $\beta$ -Galactosidaseaktivität unter Verwendung von 20  $\mu\text{l}$  1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ /Vertiefung gestoppt, und alle Platten wurden 5–6 sec geschüttelt. Die Platten wurden dann 6 sec bewegt, und die relative Fluoreszenzintensität wurde unter Verwendung eines Fluorometers (Spectrafluor von Tecan; Anregung = 485 nm, Emission = 535 nm) bestimmt.

**[0251]** Berechnungen: Die relativen Fluoreszenzwerte für die "Kontrolle"-Vertiefungen wurden als Hintergrund interpretiert und von den Werten von "Gesamt" und "Unbekannt" abgezogen. Die Verbindungsprofile wurden durch eine logarithmische Transformation (x-Achse: Konzentration der Verbindung), gefolgt von der Kurvenanpassung der one-site-Kompetition, um die  $IC_{50}$ -Werte zu berechnen (GraphPad Prism), analysiert.

**[0252]** Hefestämme: Die Stämme *Saccharomyces cerevisiae* CY12660 [far1\*1442 tbt1-1 fus1-HIS3 can1 ste14:arp1::LYS2 ste3\*1156 gpa1(41)-Gai3 lys2 ura3 leu2 trp1: his3; LEU2 PGKp-Mfa1Leader-hA1R-PHO5term 2mu-orig REP3 Ampr] und CY8362 [gpa1p-rGasE10K far1\*1442 tbt1-1 fus1-HIS3 can1 ste14:arp1: LYS2 ste3\*1156 lys2 ura3 leu2 trp1 his3; LEU2 PGKp-hA2aR 2mu-ori REP3 Ampr] wurden entwickelt.

**[0253]** LT-Medien: LT-Medien (mit Leu-Trp ergänzte Medien) bestehen aus 100 g Hefestickstoffbasis von DIF-CO, die mit folgendem ergänzt war: 1,0 g Valin, 1,0 g Asparaginsäure, 0,75 g Phenylalanin, 0,9 g Lysin, 0,45 g Tyrosin, 0,45 g Isoleucin, 0,3 g Methionin, 0,6 g Adenin, 0,4 g Uracil, 0,3 g Serin, 0,3 g Prolin, 0,3 g Cystein, 0,3 g Arginin, 0,9 g Histidin und 1,0 g Threonin.

#### Konstruktion von den menschlichen $A_1$ -Adenosinrezeptor exprimierenden Hefestämmen

**[0254]** In diesem Beispiel wird die Konstruktion von Hefestämmen beschrieben, die den menschlichen  $A_1$ -Adenosinrezeptor, der in den Signalweg des Pheromonensystems der Hefe funktionell integriert ist, exprimieren.

##### I. Konstruktion des Expressionsvektors

**[0255]** Zur Konstruktion eines Expressionsvektors für den menschlichen  $A_1$ -Adenosinrezeptor in Hefe wurde die  $A_1$ -Adenosinrezeptor-cDNA durch PCR mit reverser Transkriptase der mRNA von menschlichem Hippo-

campus unter Verwendung von Primern, die basierend auf der veröffentlichten Sequenz des menschlichen A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors und Standardverfahren erstellt wurden, erhalten. Das PCR-Produkt wurde in die NcoI- und XbaI-Stellen des Hefeexpressionsplasmids pMP15 subkloniert.

**[0256]** Das pMP15-Plasmid wurde aus pLPXt wie folgt erzeugt: Die XbaI-Stelle von YEP51 (Broach, J. R., et al. (1983) "Vectors for high-level, inducible expression of cloned genes in yeast", S. 83–117 in M. Inouye (Hrsg.), *Experimental Manipulation of Gene Expression*, Academic Press, New York) wurde durch Spaltung, Auffüllen der Enden und erneute Ligierung entfernt, wobei Yep51NcoDXba gebildet wurde. Eine andere XbaI-Stelle wurde an der BamHI-Stelle durch Spaltung mit BamHI, Auffüllen der Enden, Ligierung mit einem Linker (New England Biolabs, # 1081), Spaltung mit XbaI und erneute Ligierung erzeugt, wobei YEP51NcoXt gebildet wurde. Dieses Plasmid wurde mit Esp31 und NcoI gespalten und mit durch PCR gebildeten Leu2- und PGKp-Fragmenten ligiert. Das Leu2-PCR-Produkt mit 2 kb wurde durch Amplifikation aus YEP51Nco unter Verwendung von Primern, die Esp31- und BglII-Stellen enthielten, gebildet. Das PGKp-PCR-Produkt mit 660 Basenpaaren wurde durch Amplifikation aus pPGKas (Kang, Y.-S., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10: 2582–2590) mit PCR-Primern, die BglII- und NcoI-Stellen enthielten, gebildet. Das so erhaltene Plasmid wird als pLPXt bezeichnet. pLPXt wurde durch Insertion der Codierungsregion des  $\alpha$ -Faktor-Präproleaders in die NcoI-Stelle modifiziert. Der Präproleader wurde so eingefügt, dass die NcoI-Klonierungsstelle am 3'-Ende des Leaders aufrechterhalten wurde, jedoch nicht mehr am 5'-Ende erzeugt wurde. Auf diese Art können Rezeptoren durch Spaltung des Plasmids mit NcoI und XbaI kloniert werden. Das so erhaltene Plasmid wird als pMP15 bezeichnet.

**[0257]** Das pMP15-Plasmid, in das die cDNA des menschlichen A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors eingefügt wurde, wurde als p5095 bezeichnet. In diesem Vektor wird die Rezeptor-cDNA an das 3'-Ende des  $\alpha$ -Faktor-Präproleaders der Hefe fusioniert. Während der Proteinreifung werden die Präpropeptidsequenzen gespalten, um den reifen Rezeptor in ganzer Länge zu bilden. Dies findet während des Prozessierens des Rezeptors durch den Sekretionsweg der Hefe statt. Dieses Plasmid wird durch Leu-Selektion (d.h. Wachstum auf einem Medium ohne Leucin) aufrechterhalten. Die Sequenz der klonierten Codierungsregion wurde bestimmt, und es wurde festgestellt, dass sie der in der veröffentlichten Literatur (Eintragsnummer S45235 und S56143 der GenBank) entspricht.

## II. Konstruktion des Hefestamms

**[0258]** Der Hefestamm CY7967 wurde als parentaler Ausgangsstamm zur Erzeugung eines Hefestamms, der den menschlichen A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor exprimiert, verwendet. Der Genotyp von CY7967 ist wie folgt: MAT $\alpha$  gpaD1163 gpa1(41)Gai3 far1D1442 tbt-1 FUS1-HIS3 can1 ste14:arp1::LYS2 ste3D1156 lys2 ura3 leu2 trp1 his3

**[0259]** Die genetischen Marker werden nachstehend im Überblick dargestellt:

MATa	Paarungstyp a.
gpa1D1163	Das endogene G-Protein GPA <sub>1</sub> der Hefe wurde entfernt.
gpa1(41)Gai3	gpa1(41)-Gai3 wurde in das Hefegenom integriert. Dieses chimäre Ga-Protein besteht aus den ersten 41 Aminosäuren der endogenen Ga-Untereinheit GPA <sub>1</sub> der Hefe, die mit dem Säuger-G-Protein Gai3 fusioniert sind, in dem die verwandten N-terminalen Aminosäuren entfernt wurden.
far1D1442	Das FAR1-Gen (für den Stillstand des Zellzyklus verantwortlich) wurde entfernt (wodurch der Stillstand des Zellzyklus nach der Aktivierung des Signalwegs der Pheromonantwort verhindert wird).
tbt-1	Stamm mit hoher Transformationsleistung durch Elektroporation.
FUS1-HIS3	eine Fusion zwischen dem FUS1-Promotor und der HIS3-Codierungsregion (wodurch ein durch Pheromone induzierbares HIS3-Gen erzeugt wird).
can1	Arginin/Canavininpermease.
ste14::trp1::LYS2	eine Unterbrechung des Gens STE14, eine C-Farnesylmethyltransferase (wodurch das Grundsignal durch den Pheromonsignalweg erniedrigt wird).
ste3D1156	endogener Hefe-STR, der $\alpha$ -Faktor-Pheromonrezeptor (STE3) wurde unterbrochen.
lys2	Defekt in der 2-Aminoapitatreduktase, Hefe benötigt zum Wachstum Lysin.
ura3	Defekt in der Orotidin-5'-phosphatdecarboxylase, Hefe benötigt zum Wachstum Uracil.
leu2	Defekt in der $\beta$ -Isopropylmalatdehydrogenase, Hefe benötigt zum Wachstum Leucin.
trp1	Defekt in dem Phosphoribosylanthranilat, Hefe benötigt zum Wachstum Tryptophan.
his3	Defekt in der Imidazolglycerinphosphatdehydrogenase, Hefe benötigt zum Wachstum Histidin.

**[0260]** Zwei Plasmide wurden durch Elektroporation in den Stamm CY7967 transformiert: Das Plasmid p5095 (das den menschlichen A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor codiert; vorstehend beschrieben) und das Plasmid p1584, das ein FUS1- $\beta$ -Galactosidase-Reportergenplasmid ist. Das Plasmid p1584 wurde von dem Plasmid pRS426 abgeleitet (Christianson, T. W., et al. (1992) *Gene* 110: 119–1122). Das Plasmid pRS426 enthält eine Polylinkerstelle an den Nukleotiden 2004–2016. Eine Fusion zwischen dem FUS1-Promotor und dem  $\beta$ -Galactosidasegen wurde an den Restriktionsstellen EagI und XhoI eingefügt, wobei das Plasmid p1584 erzeugt wurde. Das p1584-Plasmid wird durch Trp-Selektion (d.h. Wachstum auf einem Medium ohne Leucin) aufrechterhalten.

**[0261]** Der so erhaltene als CY12660 bezeichnete Stamm, der p5095 und p1584 trägt, exprimiert den menschlichen A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor. Für das Wachstum dieses Stamms in Flüssigkeit oder auf Agarplatten wurden Minimalmedien ohne Leucin und Tryptophan verwendet. Zur Durchführung eines Wachstumstests auf Platten (wobei FUS1-HIS3 untersucht wird) wiesen die Platten einen pH-Wert von 6,8 auf und enthielten 0,5–2,5 mM 3-Amino-1,2,4-triazol und kein Leucin, Tryptophan und Histidin. Als Kontrolle für die Spezifität war in allen Experimenten ein Vergleich mit den Durchmusterungen nach einem oder mehreren anderen 7-Transmembranrezeptoren auf Hefebasis eingeschlossen.

#### Konstruktion von den menschlichen A<sub>2a</sub>-Adenosinrezeptor exprimierenden Hefestämmen

**[0262]** In diesem Beispiel wird die Konstruktion von Hefestämmen beschrieben, die den menschlichen A<sub>2a</sub>-Adenosinrezeptor, der in den Signalweg des Pheromonsystems der Hefe funktionell integriert ist, exprimieren.

## I. Konstruktion des Expressionsvektors

**[0263]** Die cDNA des menschlichen  $A_{2a}$ -Rezeptors zur Konstruktion eines Expressionsvektors für den menschlichen  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptor in Hefe wurde von Dr. Phil Murphy (NIH) erhalten. Nach dem Erhalt dieses Klons wurde das  $A_{2a}$ -Rezeptorinsert sequenziert, und es wurde festgestellt, dass es mit der veröffentlichten Sequenz (GenBank Hinterlegungsnummer: # S46950) identisch ist. Die Rezeptor-cDNA wurde durch PCR mit VENT-Polymerase aus dem Plasmid herausgeschnitten und in das Plasmid pLPBX, das die Expression des Rezeptors in Hefe durch einen Promotor der konstitutiven Phosphoglyceratkinase (PGK) steuert, kloniert. Die Sequenz des gesamten Inserts wurde noch einmal sequenziert, und es wurde festgestellt, dass sie mit der veröffentlichten Sequenz identisch ist. Auf Grund der verwendeten Klonierungsstrategie wurden jedoch drei Aminosäuren, GlySerVal, an den Carboxyterminus des Rezeptors angefügt.

## II. Konstruktion des Hefestamms

**[0264]** Der Hefestamm CY8342 wurde als parentaler Ausgangsstamm zur Erzeugung eines Hefestamms, der den menschlichen  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptor exprimiert, verwendet. Der Genotyp von CY8342 ist wie folgt: MATa far1D1442 tbt1-1 lys2 ura3 leu2 trp1 his3 fus1-HIS3 can1 ste3D1156 gpaD1163 ste14::arp1::LYS2 gpa1p-rG<sub>as</sub>E10K (oder gpa1p-rG<sub>as</sub>D229S oder gpa1p-rG<sub>as</sub>E10K + D229S)

**[0265]** Die genetischen Marker sind, abgesehen von einer Änderung des G-Proteins, wie in Beispiel 1 beschrieben. Für die Expression des menschlichen  $A_{2a}$ -Rezeptors wurden Hefestämme verwendet, in denen das endogene G-Protein GPA<sub>1</sub> der Hefe entfernt und durch ein Säuger-G<sub>as</sub> ersetzt worden war. Drei G<sub>as</sub>-Mutanten aus Ratten wurden verwendet. Diese Varianten enthalten eine oder zwei Punktmutationen, die sie in Proteine, die wirksam an Hefe- $\beta\gamma$  kuppeln, umwandeln. Sie werden als G<sub>as</sub>E10K (in dem die Glutaminsäure in Stellung 10 durch Lysin ersetzt ist), GD<sub>as</sub>D229S (in dem die Asparaginsäure in Stellung 229 durch Serin ersetzt ist) und G<sub>as</sub>E10K + D229S (das beide Punktmutationen enthält) identifiziert.

**[0266]** Der Stamm CY8342 (der eines der drei mutierten G<sub>as</sub>-Proteine der Ratte trägt) wurde entweder mit dem parentalen Vektor pLPBX (Rezeptor) oder mit pLPBX- $A_{2a}$  (Rezeptor) transformiert. Ein Plasmid mit dem FUS1-Promotor, der an  $\beta$ -Galactosidase-codierende Sequenzen (vorstehend beschrieben) fusioniert ist, wurde zugegeben, um die Größenordnung der Aktivierung des Signalwegs der Pheromonantwort zu beurteilen.

Funktionstest unter Verwendung von den menschlichen  $A_1$ -Adenosinrezeptor exprimierenden Hefestämmen

**[0267]** In diesem Beispiel wird die Entwicklung eines funktionellen Durchmusterungstests in Hefe für Modulatoren des menschlichen  $A_1$ -Adenosinrezeptors beschrieben.

## I. Im Test verwendete Liganden

**[0268]** Adenosin, ein natürlicher Agonist für diesen Rezeptor, sowie zwei andere synthetische Agonisten wurden zur Entwicklung dieses Tests verwendet. Adenosin, von dem berichtet wurde, dass es eine EC<sub>50</sub> von ungefähr 75 nM aufweist, und (-)-N<sub>6</sub>-(2-Phenylisopropyl)adenosin (PIA) mit einer berichteten Affinität von ungefähr 50 nM wurden in einer Untergruppe von Experimenten verwendet. 5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin (NECA) wurde in allen Wachstumstests verwendet. Adenosindeaminase (4 U/ml) wurde zu allen Tests gegeben, um eine Signalgebung auf Grund der Gegenwart von Adenosin in den Wachstumsmedien zu verhindern.

## II. Biologische Antwort in Hefe

**[0269]** Die Fähigkeit des  $A_1$ -Adenosinrezeptors, sich funktionell in ein heterologes Hefesystem einzukuppeln, wurde durch die Einführung des  $A_1$ -Rezeptor-Expressionsvektors (p5095, vorstehend beschrieben) in eine Reihe von Hefestämmen, die verschiedene G-Proteinuntereinheiten exprimieren, beurteilt. Die Mehrzahl dieser Transformanten exprimierte G<sub>α</sub>-Untereinheiten des G<sub>αi</sub>- oder G<sub>αo</sub>-Subtyps. Zusätzliche G<sub>α</sub>-Proteine wurden ebenfalls auf die mögliche Identifizierung einer promiskuitiven Rezeptor-G<sub>α</sub>-Protein-Kupplung untersucht. In verschiedenen Stämmen wurde ein STE18- oder ein chimäres STE18-Gy2-Konstrukt in das Genom der Hefe integriert. Die Hefestämme beherbergten ein defektes HIS3-Gen und eine integrierte Kopie von FUS1-HIS3, was die Selektion in selektiven Medien, die 3-Amino-1,2,4-triazol (bei 0,2, 0,5 und 1,0 mM untersucht) und kein Histidin enthalten, ermöglicht. Die Transformanten wurden isoliert, und auf Medien, die 3-Amino-1,2,4-triazol, Adenosindeaminase mit 4 U/ml und kein Histidin enthielten, wurden Monoschichten hergestellt. 5  $\mu$ l verschiedener Konzentrationen des Liganden (z.B. NECA mit 0, 0,1, 1,0 und 10 mM) wurden verwendet. Das Wachstum wurde 2 Tage überwacht. Ligandenabhängige Wachstumsantworten wurden auf diese Art und Weise in

den verschiedenen Hefestämmen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 nachstehend zusammengefasst. Das Symbol (-) zeigt, dass eine ligandenabhängige Rezeptoraktivierung nicht nachgewiesen wurde, während (+) eine ligandenabhängige Antwort kennzeichnet. Der Begriff "LIRMA" zeigt eine ligandenunabhängige, rezeptorvermittelte Aktivierung.

Tabelle 3

Hefe-stamm	G $\alpha$ -Untereinheit	G $\gamma$ -Untereinheit	Stamm-varianten	Ergebnis
CY1316	GPA $_1$	STE18		-
	GPA41-G $_{\alpha 11}$			-
	GPA41-G $_{\alpha 12}$			-
	GPA41-G $_{\alpha 13}$			-
	GPA41-G $_{\alpha 11}$ -G $_{\alpha 05}$			LIRMA
	GPA41-G $_{\alpha SE10K}$			-
	GPA41-G $_{\alpha SE2295}$			-
CY7967	GPA41-G $_{\alpha 13}$ -integriert	STE18		+++
CY2120	GPA $_1$	STE18	sst2 $\Delta$	+
	GPA41-G $_{\alpha 11}$			+
	GPA41-G $_{\alpha 12}$			+
	GPA41-G $_{\alpha 13}$			+
	GPA41-G $_{\alpha 11}$ -G $_{\alpha 05}$			LIRMA
	GPA41-G $_{\alpha SE10K}$			-
	GPA41-G $_{\alpha SE2295}$			-
CY9438	GPA $_1$	STE18-G $\gamma 2$		-
	GPA41-G $_{\alpha 11}$			+
	GPA41-G $_{\alpha 12}$			+
	GPA41-G $_{\alpha 13}$			+
	GPA41-G $_{\alpha 11}$ -G $_{\alpha 05}$			LIRMA
	GPA41-G $_{\alpha SE10K}$			-
	GPA41-G $_{\alpha SE2295}$			-
CY10560	GPA $_1$ -integriert	STE18-G $\gamma 2$	sst2 $\Delta$	++

[0270] Wie in Tabelle 3 gezeigt, wurde festgestellt, dass die unempfindlichste Signalübertragung in einem Hefestamm, der die GPA $_1$ (41)-G $_{\alpha 13}$ -Chimäre exprimiert, auftrat.

### III. fus1-LacZ-Test

[0271] Zur besseren Charakterisierung der Aktivierung des Signalwegs der Pheromonantwort wurde die Synthese von  $\beta$ -Galactosidase durch fus1LacZ als Antwort auf eine Agonistenstimulierung gemessen. Zur Durchführung des  $\beta$ -Galactosidasetests wurden zunehmende Konzentrationen des Liganden zu einer Kultur des menschlichen A $_1$ -Adenosinrezeptors in der mittleren logarithmischen Phase, der in einem Hefestamm exprimiert wurde, der eine Ste18-G $\gamma 2$ -Chimäre und GPA $_{41}$ -G $_{\alpha 13}$  coexprimiert, gegeben. Die Transformanten wurden isoliert und über Nacht in Gegenwart von Histidin und 4 U/ml Adenosindeaminase gezüchtet. Nach 5-stündiger Inkubation mit 4 U/ml Adenosindeaminase und dem Liganden wurde die Induktion von  $\beta$ -Galactosidase unter Verwendung von CPRG als das Substrat für  $\beta$ -Galactosid gemessen.  $5 \times 10^5$  Zellen wurden pro Test verwendet.

**[0272]** Die durch die NECA-Stimulierung erhaltenen Ergebnisse zeigten, dass bei einer NECA-Konzentration von  $10^{-8}$  M eine ungefähr 2-fache Stimulierung der  $\beta$ -Galactosidaseaktivität erzielt wurde. Außerdem wurde bei einer NECA-Konzentration von  $10^{-5}$  M ein ungefähr 10-facher Stimulierungsindex beobachtet.

**[0273]** Der Nutzen dieses Tests wurde durch Validierung der Wirksamkeit der Antagonisten auf diesen Stamm ausgeweitet. Zwei bekannte Adenosinantagonisten, XAC und DPCPX, wurden auf ihre Fähigkeit, mit NECA (mit 5 mM) um die Wirksamkeit in dem  $\beta$ -Galactosidasetest zu konkurrieren, untersucht. In diesen Tests wurde die Induktion der  $\beta$ -Galactosidase unter Verwendung von FDG als das Substrat und  $1,6 \times 10^5$  Zellen pro Test gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl XAC als auch DPCPX als wirksame Antagonisten von in Hefe exprimiertem  $A_1$ -Adenosinrezeptor mit  $IC_{50}$ -Werten von 44 nM beziehungsweise 49 nM dienten.

**[0274]** Um zu bestimmen, ob diese Hemmwirkung für den  $A_1$ -Subtyp spezifisch war, wurde mit dem  $A_{2a}$ -Rezeptortest auf Hefebasis (in Beispiel 4 beschrieben) eine Reihe von ergänzenden Experimenten durchgeführt. Die mit dem  $A_{2a}$ -Test auf Hefebasis erzielten Ergebnisse zeigten, dass XAC in Übereinstimmung mit den veröffentlichten Berichten ein relativ wirksamer  $A_{2a}$ -Rezeptorantagonist war. Im Gegensatz dazu war DPCPX, wie es aus veröffentlichten Berichten erwartet wurde, gegenüber diesem Rezeptor relativ inert.

#### IV. Radioligandenbindung

**[0275]** Der  $A_1$ -Adenosinrezeptortest wurde durch die Messung der Radioligandenbindungsparameter des Rezeptors weiter charakterisiert. Die Verdrängungsbindung von [ $^3$ H]CPX durch mehrere Adenosinrezeptorreferenzverbindungen, XAC, DPCPX und CGS, wurde unter Verwendung von Membranen, die aus den menschlichen  $A_1$ -Adenosinrezeptor exprimierender Hefe präpariert wurden, analysiert. Die Ergebnisse mit Hefemembranen, die den menschlichen  $A_1$ -Adenosinrezeptor exprimieren, wurden mit denen von Hefemembranen, die den menschlichen  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptor oder den menschlichen  $A_3$ -Rezeptor exprimieren, verglichen, um die Spezifität der Bindung zu untersuchen. Zur Durchführung des Tests wurden 50 mg der Membranen mit 0,4 nM [ $^3$ H]CPX und zunehmenden Konzentrationen von Adenosinrezeptorliganden inkubiert. Die Inkubation erfolgte 60 Minuten bei Raumtemperatur in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM EDTA, 10 mM  $MgCl_2$ , 0,25% BSA und 2 U/ml Adenosindeaminase in Gegenwart von Proteaseinhibitoren. Die Bindung wurde durch die Zugabe von eiskaltem 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 plus 10 mM  $MgCl_2$ , gefolgt von schnellem Filtrieren durch zuvor mit 0,5%igem Polyethylenimin eingeweichte GF/B-Filter unter Verwendung eines Ernters mit 96 Vertiefungen von Packard beendet. Die Daten wurden durch ein nichtlineares Kurvenanpassungsverfahren der kleinsten Quadrate unter Verwendung der Software Prism 2,01 analysiert. Die in diesem Experiment erhaltenen  $IC_{50}$ -Werte sind in der Tabelle 4 nachstehend zusammengefasst:

Tabelle 4

Verbindung	$IC_{50}$ [nM]		
	$hA1R$	$hA2aR$	$hA3R$
XAC	6,6	11,7	53,1
DPCPX	8,5	326,4	1307,0
CGS-15943	13,1	15,8	55,5
NECA	215,5	294,9	34,9
R-PIA	67,6	678,1	23,6
IB-MECA	727,7	859,4	3,1
Alloxozin	1072,0	1934,0	8216,0

**[0276]** Diese Daten zeigen, dass die Referenzverbindungen Affinitäten aufweisen, die mit denen in der Literatur berichteten übereinstimmen. Die Daten zeigen ferner, dass die Tests auf Hefebasis eine ausreichende Empfindlichkeit aufweisen, um die Spezifität des Rezeptorsubtyps zu unterscheiden.

Funktionstest unter Verwendung von den menschlichen  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptor exprimierenden Hefestämmen

**[0277]** In diesem Beispiel wird die Entwicklung eines funktionellen Durchmusterungstests in Hefe für Modulatoren des menschlichen  $A_1$ -Adenosinrezeptors beschrieben.

#### I. Im Test verwendete Liganden

**[0278]** Der natürliche Ligand Adenosin sowie andere vollständig charakterisierte und im Handel erhältliche Liganden wurden zur Untersuchung des in Hefe funktionell exprimierten menschlichen  $A_{2a}$ -Rezeptors verwen-

det. Drei Liganden wurden bei der Erstellung dieses Tests verwendet. Sie schließen ein:

<u>Ligand</u>	<u>berichtete <math>K_i</math></u>	<u>Funktion</u>
Adenosin	500 nM	Agonist
5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin (NECA)	10-15 nM	Agonist
(-)-N6-(2-Phenylisopropyl)adenosin (PIA)	100-125 nM	Agonist

**[0279]** Zur Verhinderung einer Signalübertragung auf Grund der Gegenwart von Adenosin in den Wachstumsmedien wurde Adenosindeaminase (4 U/ml) zu allen Tests gegeben.

## II. Biologische Antwort in Hefe

**[0280]**  $A_{2a}$ -Rezeptoragonisten wurden auf die Fähigkeit untersucht, den Signalweg der Pheromonantwort in Hefe, die mit dem  $A_{2a}$ -Rezeptor-Expressionsplasmid transformiert wurde und entweder  $G_{\alpha s}E10K$ ,  $G_{\alpha s}D229S$  oder  $G_{\alpha s}E10K + D229S$  exprimiert, zu stimulieren. Die Fähigkeit eines Liganden, den Signalweg der Pheromonantwort auf eine rezeptorabhängige Art und Weise zu stimulieren, wurde durch eine Änderung des Hefephänotyps angezeigt. Die Rezeptoraktivierung modifizierte den Phänotyp von Histidinauxotrophie zu Histidinprototrophie (Aktivierung von *fus1-HIS3*). Drei unabhängige Transformanten wurden isoliert und über Nacht in Gegenwart von Histidin gezüchtet. Die Zellen wurden zur Entfernung von Histidin gewaschen und bis zu  $2 \times 10^6$  Zellen/ml verdünnt. 5  $\mu$ l von jedem Transformanten wurden auf nichtselektive Medien (einschließlich Histidin) oder selektive Medien (1 mM AT) in Abwesenheit oder Gegenwart von 4 U/ml Adenosindeaminase getüpfelt. Die Züchtung auf den Platten erfolgte 24 Stunden bei 30°C. In Gegenwart von Histidin konnten sowohl Rezeptor<sup>+</sup>-(R<sup>+</sup>)- als auch Rezeptor<sup>-</sup>-(R<sup>-</sup>)-Stämme wachsen. In Abwesenheit von Histidin wuchsen jedoch nur R<sup>+</sup>-Zellen. Da zu diesen Platten kein Ligand gegeben worden war, waren für dieses Ergebnis zwei Erklärungen möglich. Eine mögliche Interpretation war, dass die den Rezeptor tragende Hefe einen Wachstumsvorteil auf Grund einer ligandenunabhängigen, rezeptorvermittelten Aktivierung (LIRMA) aufwies. Alternativ könnte die Hefe den Liganden Adenosin synthetisieren. Zur Unterscheidung zwischen diesen zwei Möglichkeiten wurde ein Enzym, das den Liganden abbaut, Adenosindeaminase (ADA), zu der wachsenden Hefe und den Platten gegeben. In Gegenwart von Adenosindeaminase wuchsen die R<sup>+</sup>-Zellen in Abwesenheit von Histidin nicht mehr, was zeigt, dass die Hefe tatsächlich den Liganden synthetisierte.

**[0281]** Diese Interpretation wurde durch einen  $A_{2a}$ -Wachstumstest in Flüssigkeit bestätigt. In diesem Experiment erfolgte das Animpfen mit R<sup>+</sup>-Hefe (ein  $G_{\alpha s}E10K$ -Stamm, der den  $A_{2a}$ -Rezeptor exprimiert) in drei Dichten ( $1 \times 10^6$  Zellen/ml,  $3 \times 10^5$  Zellen/ml oder  $1 \times 10^5$  Zellen/ml) in Gegenwart oder Abwesenheit von Adenosindeaminase (4 U/ml). Die Stringenz des Tests wurde durch zunehmende Konzentrationen (0, 0,1, 0,2 oder 0,4 mM) von 3-Amino-1,2,4-triazol (AT), einem kompetitiven Antagonisten der Imidazolglycerin- $\beta$ -dehydratase, dem Proteinprodukt des *HIS3*-Gens, erhöht. In Gegenwart von Adenosindeaminase und 3-Amino-1,2,4-triazol wuchs die Hefe weniger kräftig. In Abwesenheit von 3-Amino-1,2,4-triazol wies die Adenosindeaminase jedoch eine geringe Wirkung auf. Somit wies die Adenosindeaminase selbst keine direkte Wirkung auf den Signalweg der Pheromonantwort auf.

**[0282]** Ein alternatives Verfahren zur Messung des Wachstums und eines, dass für eine Durchmusterung mit hohem Durchsatz verkleinert werden kann, ist ein Tüpfeltest mit  $A_{2a}$ -Rezeptorliganden. Ein  $G_{\alpha s}E10K$ -Stamm, der den  $A_{2a}$ -Rezeptor ( $A_{2a}R^+$ ) exprimiert oder dem der Rezeptor (R<sup>-</sup>) fehlt, wurde über Nacht in Gegenwart von Histidin und 4 U/ml Adenosindeaminase gezüchtet. Die Zellen wurden zur Entfernung von Histidin gewaschen und bis zu  $5 \times 10^6$  Zellen/ml verdünnt.  $1 \times 10^6$  Zellen wurden auf selektiven Platten, die Adenosindeaminase mit 4 U/ml und 0,5 oder 1,0 mM 3-Amino-1,2,4-triazol (AT) enthielten, verteilt, und man ließ sie 1 Stunde trocknen. 5  $\mu$ l der folgenden Reagenzien wurden auf die Monoschicht aufgetragen: 10 mM Adenosin, 38,7 mM Histidin, Dimethylsulfoxid (DMSO), 10 mM PIA oder 10 mM NECA. Die Zellen wurden 24 Stunden bei 30°C gezüchtet. Die Ergebnisse zeigten, dass Zellen ohne Rezeptor nur wachsen können, wenn Histidin zu den Medien gegeben wurde. Im Gegensatz dazu wuchsen R<sup>+</sup>-Zellen in Bereichen, in denen die  $A_{2a}$ -Rezeptorliganden PIA und NECA getüpfelt worden waren. Da die Platten Adenosindeaminase enthielten, bestätigte das Fehlen von Wachstum, wo Adenosin getüpfelt worden war, dass die Adenosindeaminase aktiv war.

## III. *fus1*-LacZ-Test

**[0283]** Zur quantitativen Bestimmung der Aktivierung des Hefepaarungswegs wurde die Synthese von  $\beta$ -Galactosidase durch *fus1LacZ* gemessen. Hefestämme, die  $G_{\alpha s}E10K$ ,  $G_{\alpha s}D229S$  oder  $G_{\alpha s}E10K + D229S$  expri-

mieren, wurden mit einem Plasmid, das den menschlichen  $A_{2a}$ -Rezeptor ( $R^+$ ) codiert, oder mit einem Plasmid, dem der Rezeptor ( $R^-$ ) fehlt, transformiert. Die Transformanten wurden isoliert und über Nacht in Gegenwart von Histidin und 4 U/ml Adenosindeaminase gezüchtet.  $1 \times 10^7$  Zellen wurden bis zu  $1 \times 10^6$  Zellen/ml verdünnt und 4 Stunden zunehmenden Konzentrationen von NECA ausgesetzt, gefolgt von der Bestimmung der  $\beta$ -Galactosidaseaktivität in den Zellen. Die Ergebnisse zeigten, dass im Wesentlichen keine  $\beta$ -Galactosidaseaktivität in  $R^-$ -Stämmen nachgewiesen wurde, während zunehmende Mengen von  $\beta$ -Galactosidaseaktivität in  $R^+$ -Stämmen, die entweder  $G_{os}$ E10K,  $G_{os}$ D229S oder  $G_{os}$ E10K + D229S exprimieren, nachgewiesen wurden, wenn die Konzentration von NECA zunahm, was eine dosisabhängige Zunahme von  $\beta$ -Galactosidaseeinheiten, die als Antwort auf die Behandlung mit einer erhöhten Ligandenkonzentration nachgewiesen wurde, zeigt. Diese Dosisabhängigkeit wurde nur in Zellen, die den  $A_{2a}$ -Rezeptor exprimieren, beobachtet. Ferner war das wirksamste  $G_{os}$ -Konstrukt für den  $A_{2a}$ -Rezeptor  $G_{os}$ E10K. Das  $G_{os}$ D229S-Konstrukt war das zweitwirksamste  $G_{os}$ -Konstrukt für den  $A_{2a}$ -Rezeptor, während das  $G_{os}$ E10K + D229S-Konstrukt das am wenigsten wirksame der drei untersuchten  $G_{os}$ -Konstrukte war, obwohl sogar das  $G_{os}$ E10K-D229S-Konstrukt leicht nachweisbare Mengen von  $\beta$ -Galactosidaseaktivität stimulierte.

**[0284]** Hinsichtlich einer weiteren Beschreibung der identifizierten Tests siehe U.S.-Anmeldung Seriennr. 09/088985 mit dem Titel "Functional Expression of Adenosinreceptors in Yeast", eingereicht am 2. Juni 1998 (Anwaltsprozessliste Nr. CPI-093), deren gesamter Inhalt hiermit durch Bezugnahme hier aufgenommen ist.

## Pharmakologische Charakterisierung der Subtypen des menschlichen Adenosinrezeptors

### Material und Verfahren

**[0285]** Materialien: [ $^3$ H]-DPCPX [Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthin-8-[dipropyl-2,3- $^3$ H(N)]] (120,0 Ci/mmol); [ $^3$ H]-CGS 21680, [Carboxyethyl- $^3$ H(N)] (30 Ci/mmol) und [ $^{125}$ I]-AB-MECA ([ $^{125}$ I]-4-Aminobenzyl-5'-N-methylcarboxamidoadenosin) (2200 Ci/mmol) wurden von New England Nuclear (Boston, MA) käuflich erworben. XAC (Xanthinaminverwandter); NECA (5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin) und IB-MECA von Research Biochemicals International (RBI, Natick, MA). Die Adenosindeaminase und Tabletten mit einem kompletten Proteaseinhibitorcocktail wurden von Boehringer Mannheim Corp. (Indianapolis, IN) käuflich erworben. Die Membranen von HEK-293-Zellen, die den menschlichen Adenosin-2a-[RB-HA $_{2a}$ ]-; Adenosin-2b-[RB-HA $_{2b}$ ]- beziehungsweise Adenosin-3-[RB-HA $_{3}$ ]-Rezeptorsubtyp stabil exprimieren, wurden von Receptor Biology (Beltsville, MD) käuflich erworben. Die Zellkulturreagenzien waren bis auf das Serum, das von Hyclone (Logan, UT) stammte, von Life Technologies (Grand Island, NY).

**[0286]** Hefestämme: Die Stämme von *Saccharomyces cerevisiae* CY12660 [far1\*1442 tbt1-1 fus1-HIS3 can1 ste14::arp1::LYS2 ste3\*1156 gpa1(41)-Gai3 lys2 ura3 leu2 trp1: his3; LEU2 PGKp-Mfa1Leader-hA1R-PHO5term 2mu-orig REP3 Amp $r$ ] und CY8362 [gpa1p-rGasE10K far1\*1442 tbt1-1 fus1-HIS3 can1 ste14::arp1::LYS2 ste3\*1156 lys2 ura3 leu2 trp1 his3; LEU2 PGKp-hA2aR 2mu-ori REP3 Amp $r$ ] wurden, wie vorstehend beschrieben, entwickelt.

**[0287]** Hefekultur: Transformierte Hefe wurde in Leu-Trp-[LT]-Medien (pH 5,4), die mit 2% Glucose ergänzt waren, gezüchtet. Für die Herstellung von Membranen wurden 250 ml LT-Medium mit einem Starttiter von  $1-2 \times 10^6$  Zellen/ml aus einer Übernacht-Kultur mit 30 ml angeimpft und bei 30°C unter permanenter Sauerstoffzufuhr durch Rotation inkubiert. Nach 16-stündigem Wachstum wurden die Zellen durch Zentrifugation geerntet, und die Membranen wurden, wie nachstehend beschrieben, präpariert.

**[0288]** Säugergewebekultur: Die HEK-293-Zellen, die den menschlichen Adenosin-2a-Rezeptorsubtyp (Cadus-Klon # 5) stabil exprimieren, wurden in minimalen essentiellen Medien (DMEM) von Dulbeco, die mit 10% fötalem Rinderserum und  $1 \times$  Penicillin/Streptomycin ergänzt waren, unter selektivem Druck und Verwendung von 500 mg/ml G418-Antibiotikum bei 37°C in einer angefeuchteten, 5%igen CO $_2$ -Atmosphäre gezüchtet.

**[0289]** Präparationen von Hefezellmembranen: Kulturen mit 250 ml wurden nach einer Inkubation über Nacht durch Zentrifugation mit  $2000 \times g$  in einer Zentrifuge RT6000 von Sorvall geerntet. Die Zellen wurden in eiskaltem Wasser gewaschen, bei 4°C zentrifugiert, und das Pellet wurde in 10 ml eiskaltem Lysepuffer [5 mM Tris-HCl, pH 7,5; 5 mM EDTA und 5 mM EGTA], der mit Tabletten aus einem Proteaseinhibitorcocktail ergänzt war (1 Tablette pro 25 ml Puffer), resuspendiert. Glaskügelchen (17 g; 400-600 mesh; Sigma) wurden zu der Suspension gegeben, und die Zellen wurden durch kräftiges, 5-minütiges Verwirbeln bei 4°C aufgebrochen. Das Homogenat wurde mit zusätzlichen 30 ml Lysepuffer plus Proteaseinhibitoren verdünnt und 5 min mit  $3000 \times g$  zentrifugiert. Anschließend wurden die Membranen mit  $36000 \times g$  (Sorvall RC5B, Rotortyp SS34) 45 min pelletiert. Das so erhaltene Membranpellet wurde in 5 ml Membranpuffer [50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 0,6 mM

EDTA und 5 mM MgCl<sub>2</sub>], der mit Tabletten aus einem Proteaseinhibitorcocktail ergänzt war (1 Tablette pro 50 ml Puffer), resuspendiert und bei -80°C für weitere Experimente gelagert.

**[0290]** Präparationen von Säugerzellmembranen: HEK-293-Zellmembranen wurden, wie früher beschrieben (Duzic E. et al.: J. Biol. Chem., 267, 9844–9851, 1992), hergestellt. Kurz gesagt, die Zellen wurden mit PBS gewaschen und mit einem Gummiwischer geerntet. Die Zellen wurden bei 4°C und mit 200 × g in einer Zentrifuge RT6000 von Sorvall pelletiert. Das Pellet wurde in 5 ml/Schale Lysepuffer bei 4°C (5 mM Tris-HCl, pH 7,5; 5 mM EDTA; 5 mM EGTA; 0,1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid; 10 mg/ml Pepstatin A und 10 mg/ml Aprotinin) resuspendiert und in einem Homogenisator von Dounce homogenisiert. Das Zelllysate wurde dann mit 36000 × g (RC5B von Sorvall, Rotortyp SS34) 45 min zentrifugiert, und das Pellet wurde in 5 ml Membranpuffer [50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 0,6 mM EDTA; 5 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid; 10 mg/ml Pepstatin A und 10 mg/ml Aprotinin] resuspendiert und bei -80°C für weitere Experimente gelagert.

**[0291]** Die Proteintestkits von Bio-Rad auf der Basis des Farbstoffbindungsverfahrens nach Bradford (Bradford, M.: Anal. Biochem. 72: 248 (1976)) wurden zur Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration in Hefe- und Säugermembranen verwendet.

**[0292]** Sättigung und kompetitive Radioligandenbindung des Adenosin-1-Rezeptorsubtyps: Eine Sättigung und eine kompetitive Bindung an Membranen aus mit dem menschlichem A<sub>1</sub>-Rezeptorsubtyp transformierten Hefezellen wurden unter Verwendung des Antagonisten [<sup>3</sup>H]-DPCPX als radioaktiver Ligand durchgeführt. Die Membranen wurden in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4; enthaltend 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 1,0 mM EDTA; 0,25% BSA; 2 U/ml Adenosindeaminase und 1 Tablette aus einem Proteaseinhibitorcocktail/50 ml) bis zu Konzentrationen von 1,0 mg/ml verdünnt.

**[0293]** Bei der Sättigungsbindung wurden die Membranen (50 µg/Vertiefung) mit zunehmenden Konzentrationen von [<sup>3</sup>H]-DPCPX (0,05–25 nM) in einem Endvolumen von 100 µl Bindungspuffer bei 25°C 1 h in Abwesenheit und Gegenwart von 10 µM unmarkiertem XAC in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen inkubiert.

**[0294]** Bei der kompetitiven Bindung wurden die Membranen (50 µg/Vertiefung) mit [<sup>3</sup>H]-DPCPX (1,0 nM) in einem Endvolumen von 100 µl Bindungspuffer bei 25°C 1 h in Abwesenheit und Gegenwart von 10 µM unmarkiertem XAC oder zunehmenden Konzentrationen der konkurrierenden Verbindungen in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen inkubiert.

**[0295]** Kompetitive Radioligandenbindung des Adenosin-2a-Rezeptorsubtyps: Die kompetitive Bindung an Membranen aus HEK293-Zellen, die den menschlichen A<sub>2a</sub>-Rezeptorsubtyp stabil exprimieren, wurde unter Verwendung des Agonisten [<sup>3</sup>H]-CGS-21680 als radioaktiver Ligand durchgeführt. Die Membranen wurden in Bindungspuffer [50 mM Tris-HCl, pH 7,4; enthaltend 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 1,0 mM EDTA; 0,25% BSA; 2 U/ml Adenosindeaminase und 1 Tablette aus einem Proteaseinhibitorcocktail/50 ml] bis zu Konzentrationen von 0,2 mg/ml verdünnt. Die Membranen (10 µg/Vertiefung) wurden mit [<sup>3</sup>H]-CGS-21680 (100 nM) in einem Endvolumen von 100 µl Bindungspuffer bei 25°C 1 h in Abwesenheit und Gegenwart von 50 µM unmarkiertem NECA oder zunehmenden Konzentrationen der konkurrierenden Verbindungen in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen inkubiert.

**[0296]** Kompetitive Radioligandenbindung des Adenosin-3-Rezeptors: Die kompetitive Bindung an Membranen aus HEK293-Zellen, die den menschlichen A<sub>3</sub>-Rezeptorsubtyp stabil exprimieren, wurde unter Verwendung des Agonisten [<sup>125</sup>I]-AB-MECA als radioaktiver Ligand durchgeführt. Die Membranen wurden in Bindungspuffer [50 mM Tris-HCl, pH 7,4; enthaltend 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 1,0 mM EDTA; 0,25% BSA; 2 U/ml Adenosindeaminase und 1 Tablette aus einem Proteaseinhibitorcocktail/50 ml] bis zu Konzentrationen von 0,2 mg/ml verdünnt. Die Membranen (10 µg/Vertiefung) wurden mit [<sup>125</sup>I]-AB-MECA (0,75 nM) in einem Endvolumen von 100 µl Bindungspuffer bei 25°C 1 h in Abwesenheit und Gegenwart von 10 µM unmarkiertem IB-MECA oder zunehmenden Konzentrationen der konkurrierenden Verbindungen in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen inkubiert.

**[0297]** Am Ende der Inkubation wurden die Radioligandenbindungstests der A<sub>1</sub>-, A<sub>2a</sub>- und A<sub>3</sub>-Rezeptorsubtypen durch die Zugabe von eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer (pH 7,4), der mit mit 10 mM MgCl<sub>2</sub> ergänzt war, gefolgt von schnellem Filtrieren durch zuvor in 0,5%igem Polyethylenimin eingeweichte Glasfaserfilter (GF/B-UniFilter für 96 Vertiefungen, Packard) in einem Zellerter Filtermate 196 (Packard) beendet. Die Filterplatten wurden getrocknet, mit 50 µl Szintillationsflüssigkeit (MicroScint-20, Packard)/Vertiefung beschichtet und in einem TopCount (Packard) gezählt. Die Tests wurden in dreifacher Ausfertigung durchgeführt. Die nichtspezifische Bindung betrug 5,6 ± 0,5%, 10,8 ± 1,4% und 15,1 ± 2,6% der Gesamtbindung in einem A<sub>1</sub>R-,

A<sub>2a</sub>R- beziehungsweise A<sub>3</sub>R-Bindungstest.

**[0298]** Kompetitive Radioligandenbindung des Adenosin-2b-Rezeptors: Die kompetitive Bindung an Membranen aus HEK293-Zellen, die den menschlichen A<sub>2b</sub>-Rezeptorsubtyp stabil exprimieren, wurde unter Verwendung des A<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten [<sup>3</sup>H]-DPCPX als radioaktiver Ligand durchgeführt. Die Membranen wurden in Bindungspuffer [10 mM Hepes-KOH, pH 7,4; enthaltend 1,0 mM EDTA; 0,1 mM Benzamidin und 2 U/ml Adenosindeaminase] bis zu Konzentrationen von 0,3 mg/ml verdünnt. Die Membranen (15 µg/Vertiefung) wurden mit [<sup>3</sup>H]-DPCPX (15 nM) in einem Endvolumen von 100 µl Bindungspuffer bei 25°C 1 h in Abwesenheit und Gegenwart von 10 µM inmarkiertem XAC oder zunehmenden Konzentrationen der konkurrierenden Verbindungen in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen inkubiert. Am Ende der Inkubation wurde der Test durch die Zugabe von eiskaltem 10 mM Hepes-KOH-Puffer (pH 7,4), gefolgt von schnellem Filtrieren durch zuvor in 0,5%igem Polyethylenimin eingeweichte Glasfaserfilter (GF/C-UniFilter für 96 Vertiefungen, Packard) in einem Zellerter Filtermate 196 (Packard) beendet. Die Filterplatten wurden getrocknet, mit 50 µl Szintillationsflüssigkeit (MicroScint-20, Packard)/Vertiefung beschichtet und in einem TopCount (Packard) gezählt. Die Tests wurden in dreifacher Ausfertigung durchgeführt. Die nichtspezifische Bindung betrug  $14,3 \pm 2,3\%$  der Gesamtbindung.

**[0299]** Die spezifische Bindung von [<sup>3</sup>H]-DPCPX; [<sup>3</sup>H]-CGS-21680 und [<sup>125</sup>I]-AB-MECA wurde als die Differenz zwischen der Gesamtbindung und der nichtspezifischen Bindung definiert. Die Hemmung der Verbindungen in Prozent wurde gegenüber der Gesamtbindung berechnet. Die Kompetitionsdaten wurden durch iterative Kurvenanpassung an ein one-site-Modell analysiert, und die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den IC<sub>50</sub>-Werten (Cheng und Prusof, Biochem. Pharmacol. 22, 3099–3109, 1973) unter Verwendung der Software Prizm 2.01 von GraphPad berechnet.

### Ergebnisse

**[0300]** Eine primäre Funktion bestimmter Zelloberflächenrezeptoren besteht in der Erkennung geeigneter Liganden. Folglich bestimmten wir die Ligandenbindungsaffinitäten, um die funktionelle Integrität des in Hefe exprimierten Adenosin-1-Rezeptorsubtyps zu ermitteln. Rohe Membranen, die aus mit dem Konstrukt des menschlichen Adenosin-1-Rezeptorsubtyps transformierten *Saccharomyces cerevisiae* präpariert wurden, zeigten eine spezifische sättigungsfähige Bindung von [<sup>3</sup>H]-DPCPX mit einer K<sub>D</sub> von  $4,0 \pm 0,19$  nM. Der K<sub>D</sub>-Wert und B<sub>max</sub>-Wert wurden aus der Sättigungsisotherme berechnet, und die Transformation der Daten nach Scatchard zeigte eine einzige Klasse von Bindungsstellen. Die Dichten der Adenosinbindungsstellen in den Hefemembranpräparationen wurden auf  $716,8 \pm 43,4$  fmol/mg Membranprotein geschätzt.

**[0301]** Die pharmakologischen Subtypkennzeichen der mit dem menschlichen A<sub>1</sub>-Rezeptorsubtyp transformierten rekombinanten Hefezellen wurden mit Subtyp-selektiven Adenosinliganden (XAC, DPCPX; CGS-15943; Verbindung 600; Verbindung 1002; NECA, (R)-PIA; IB-MECA und Alloxazin), die mit [<sup>3</sup>H]-DPCPX in der erwarteten Rangordnung konkurrierten, untersucht. Mit diesen Verbindungen aufgezeichnete Verdrängungskurven zeigen die typische Steilheit mit allen Liganden, und die Daten für jeden der Liganden konnten durch eine one-site-Anpassung modelliert werden. Die scheinbaren Dissoziationskonstanten, die für die einzelne Verbindung aus den Kurven abgeschätzt wurden (Tabelle 5), stimmen mit dem für den Rezeptor veröffentlichten Wert, der aus anderen Quellen erhalten wurde, überein.

Tabelle 5

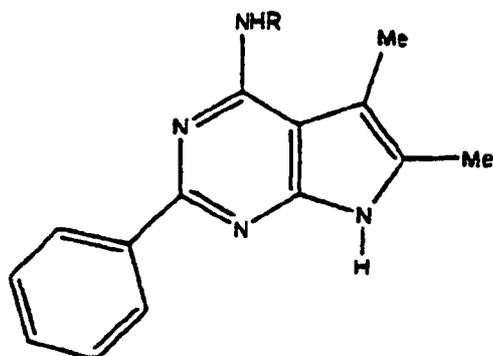
K<sub>i</sub>-Werte für Membranen aus mit dem menschlichen A<sub>1</sub>-Rezeptorsubtyp transformierten Hefezellen

Liganden	K <sub>i</sub> (nM)
XAC	5,5
DPCPX	7,1
CGS-1594	10,8
NECA	179,6
(R)-PIA	56,3
IB-MECA	606,5
Alloxazin	894,1
Verbindung 600	13,9
Verbindung 1002	9,8

**[0302]** Die Tabellen 6 bis 12 zeigen die Wirksamkeit und die Struktur-Wirkungs-Profile von Deazapurinen der

Erfindung. Die Tabellen 13 und 14 zeigen, dass eine Selektivität für Bindungsstellen des menschlichem Adenosinrezeptors durch Modulation der Funktionalität über die Deazapurinstruktur erzielt werden kann. Tabelle 14 zeigt auch die überraschende Erkenntnis, dass die darin dargestellten Verbindungen eine subnanomolare Wirkung und eine höhere Selektivität für den  $A_{2b}$ -Rezeptor, verglichen mit den Verbindungen in Tabelle 13, aufweisen.

TABELLE 6

Wirkung des  $N_6$ -Substituenten

		AI	
Verbindung	R	Bindungs- K <sub>i</sub> (nM)	Hefe IC <sub>50</sub> (nM)
600 Ref.		13,9	97,2
601 Ref.		1423	>10,000
602 Ref.		483,5	>10,000
603 Ref.		196,6	4442,0
604 Ref.		>10,000	>10000
605 Ref.		>10000	>10000
606 Ref.		297,9	>10000

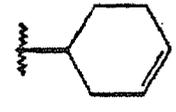
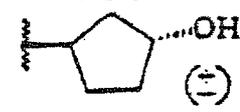
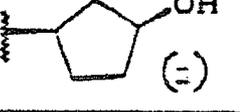
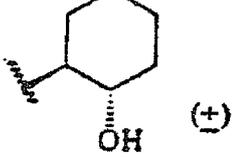
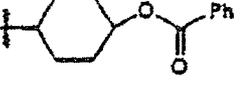
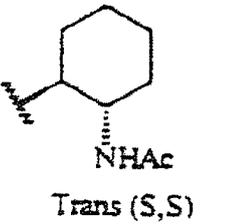
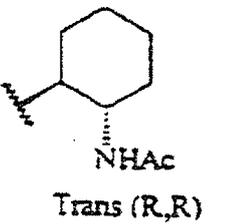
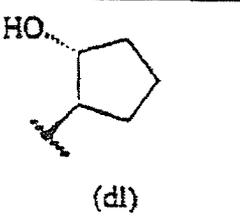
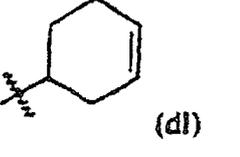
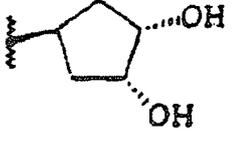
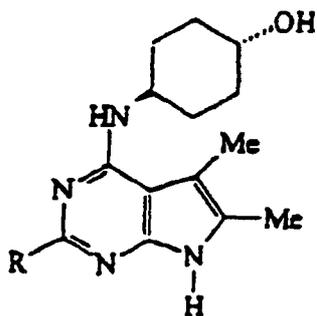
607 Ref.		309,7	>10000
608		29,1	
609		193,9	
610 Ref.		411,5	
Ref. 611		785,6	>10000
612 Ref.		64,8	
613 Ref.		6726,0	
614 Ref.		32,1	
615 Ref.		816,9	2577,0
616 Ref.		34,3	

TABELLE 7

Wirkung des C<sub>2</sub>-Substituenten

		A1	
Ref. Verbindungen	R	Bindungs-Ki (nM)	Hefe IC50 (nM)
700		604,5	>10000
701		157,7	763,1

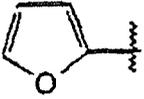
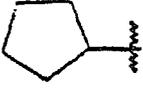
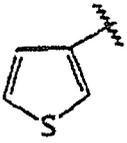
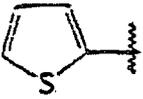
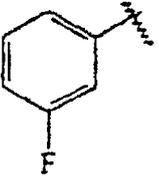
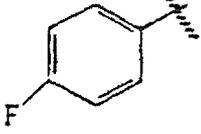
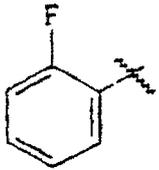
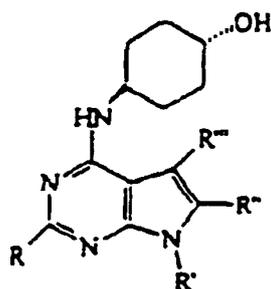
702		198,5	2782,5
703		443,6	>10000
704		61,1	297,0
705		30,1	194,7
706		19,9	
707		62,8	
708		2145	
709		48,7	

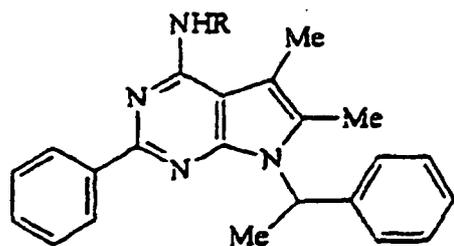
TABELLE 8

Wirkung des Pyrrolring-Substituenten



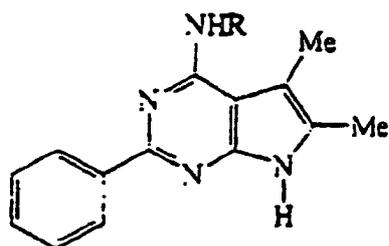
Referenz- verbindun- gen	R	R'	R''	R'''	AI	
					Bindungs- Ki (nM)	Hefe IC50 (nM)
800		Me	Me	Me	3311	>10000
801		H	Me	H	22,3	148,3
802		H	H	Me	8,9	
803			Me	Me	2210	>10000
804			Me	Me	863,1	
805			Me	Me	4512	
806			Me	Me	8451	
807			Me	Me	35,3	

TABELLE 9



A1			
Referenz- verbindun- gen	R	Bindungs- Ki (nM)	Hefe IC50 (nM)
900		863,1	
901		4512	
902		8451	
903		35,3	

TABELLE 10

Wirkung des N<sub>6</sub>-Substituenten

Referenz- verbindungen	R	AI	
		Bindungs- Ki (nM)	Hefe IC50 (nM)
1000		1789	>10000
1001		54,4	1865
1002		9,8	82,8
1003		26,7	195,7
1004		32,8	545,8

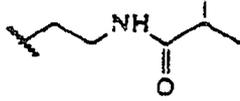
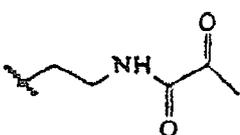
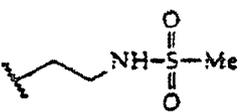
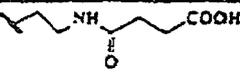
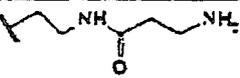
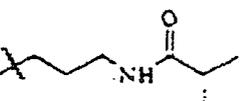
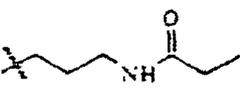
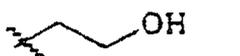
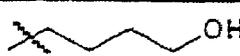
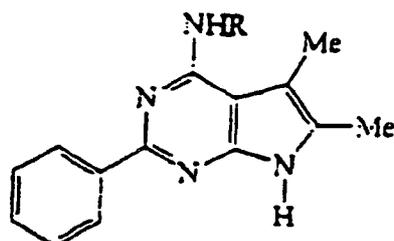
1005		147,5	3972
1006		151,7	2918
1007		692,5	>10000
1008		93,1	3217
1009		475,3	>10000
1010		674,9	9376,0
1011		121,9	2067,5
1012		233,9	3462
1013		270,1	3009,5
1014		384,9	2005
1015		179,3	3712
1016		176,1	5054

TABELLE 11

Wirkung des N<sub>6</sub>-Substituenten

		A1	
Verbindung	R	Bindungs- Ki (nM)	Hefe IC <sub>50</sub> (nM)
1100 Ref.		9,8	115,4
1101 Ref.		53,9	551,0
1102		10,3	101,3
1103 Ref.		71,1	5217
1104 Ref.		6,5	58,7
1105 Ref.		105,4	472,1

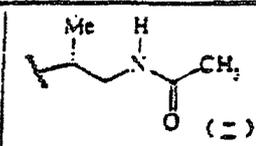
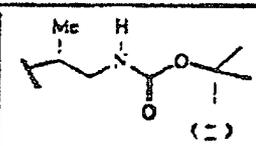
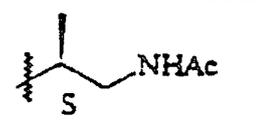
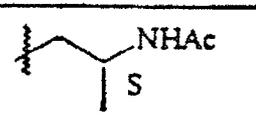
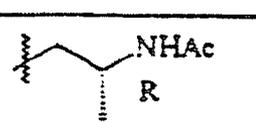
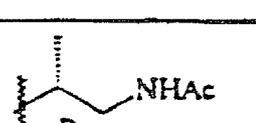
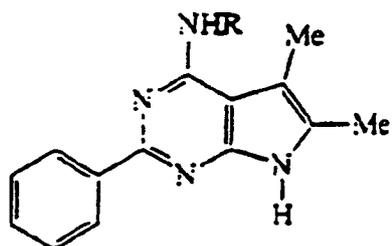
1106 Ref.	 <p>Chemical structure showing a chiral center (C2) bonded to a methyl group (Me), a hydrogen atom (H), and a methylene group (CH2) which is part of a carbonyl group (C=O). The structure is labeled with a circled minus sign (⊖).</p>	27,8	162,4
1107 Ref.	 <p>Chemical structure showing a chiral center (C2) bonded to a methyl group (Me), a hydrogen atom (H), and a methoxy group (O-C(CH3)3) which is part of a carbonyl group (C=O). The structure is labeled with a circled minus sign (⊖).</p>	126,5	1297,0
1108 Ref.	 <p>Chemical structure showing a chiral center (C2) bonded to an NHAc group and a methyl group (Me). The structure is labeled with a circled minus sign (⊖).</p>	2,3	
1109 Ref.	 <p>Chemical structure showing a chiral center (C2) bonded to an NHAc group and a methyl group (Me). The structure is labeled with an 'S' and a circled minus sign (⊖).</p>	9,0	
1110 Ref.	 <p>Chemical structure showing a chiral center (C2) bonded to an NHAc group and a methyl group (Me). The structure is labeled with an 'S' and a circled minus sign (⊖).</p>	17,3	
1111 Ref.	 <p>Chemical structure showing a chiral center (C2) bonded to an NHAc group and an R group. The structure is labeled with a circled minus sign (⊖).</p>	2,5	
1112 Ref.	 <p>Chemical structure showing a chiral center (C2) bonded to an NHAc group and an R group. The structure is labeled with an 'R' and a circled minus sign (⊖).</p>	213	

TABELLE 12

"Retro-Amid"-Analoga

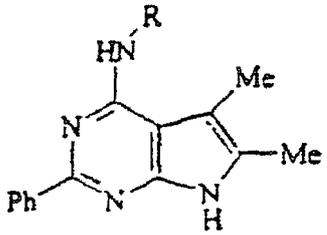
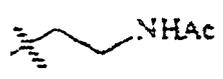
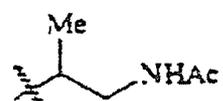
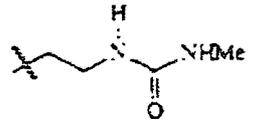


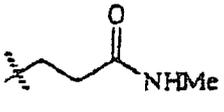
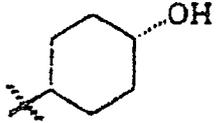
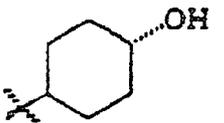
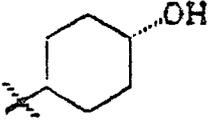
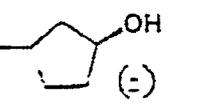
		A1	
Referenz- verbindungen	R	Bindungs- Ki (nM)	Hefe IC <sub>50</sub> (nM)
1200		16,5	189,4
1201		7,4	45,7
1202		95,8	3345,0
1203		529,1	4040,0
1204		1060,0	>10000

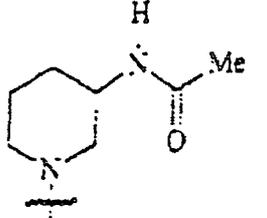
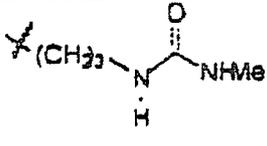
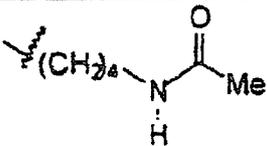
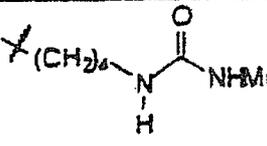
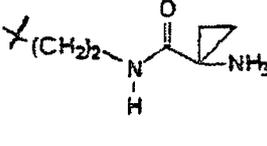
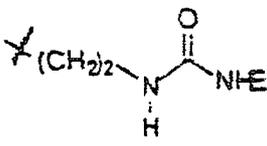
1205		1272	>10000
1206		50,8	4028
1207		48,5	701,5

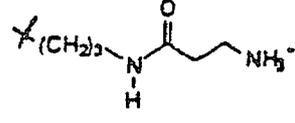
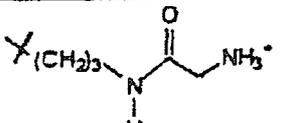
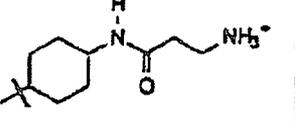
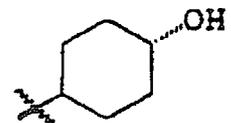
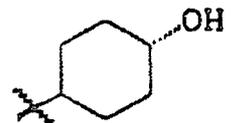
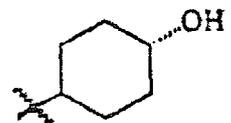
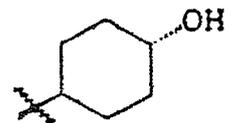
TABELLE 13

Profil selektiver Adenosinantagonisten

		Bindungs-Ki (nM)			
Verbindung	R	A1	A2a	A2b	A3
1300 Ref.		9,8- 25,1	18,0- 48,6	80,3	513,0
1301 Ref.		27,8	50,7	84,6	429,8
1302		20,2	75,6	20,1	4,3

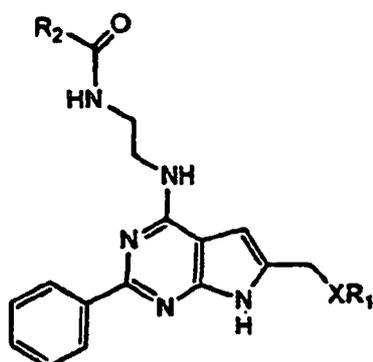
1303 Ref.		17,4	111,3	120,6	44,6
1304 Ref.		13,9- 30,9	933,7	138,0	21,5
1305 Ref.		46,6	730,9	30%	9,9
1306 Ref.		16,4	766,3	168,3	71,7
1307	 (dl)	29,1	190,6	1143,0	3,1
1308	 (-)	180	230	670	1,0

1309 Ref.		40	109	109	0,3
1310 Ref.		255	76%	275	≤2,6
1311 Ref.		531	981	736	5,3
1312 Ref.		443	2965	375	≤6,2
1313 <sup>2</sup> Ref.		30%	65%	515	24
1314 Ref.		87	204	30	0,02

1315 Ref.		75,000	720,000	3,400	507
1316 Ref.		333	710,000	710,000	97
1317 Ref.		710,000	710,000	720,000	369
1318 <sup>1</sup> Ref.		3,7±0,5	630± 56,4	2307± 926	630±76
1319 <sup>2,3</sup> Ref.		1,8	206	802	270
1320 <sup>4,5</sup> Ref.		8,0	531	530	419
1321 <sup>4,5</sup> Ref.		8,0	131	1031	54% <sup>8</sup>

<sup>1</sup> 2-Thienyl-2-yl; <sup>2</sup> C<sub>5</sub>-H; <sup>3</sup> wasserlöslich; <sup>4</sup> R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> sind Wasserstoff; <sup>5</sup> R<sub>3</sub> ist 3-Fluorphenyl; <sup>6</sup> R<sub>3</sub> ist 3-Chlorphenyl; <sup>7</sup> R<sub>3</sub> ist 4-Pyridyl; <sup>8</sup> Aktivität in % bei 10 µM

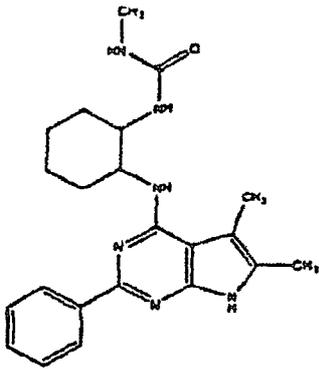
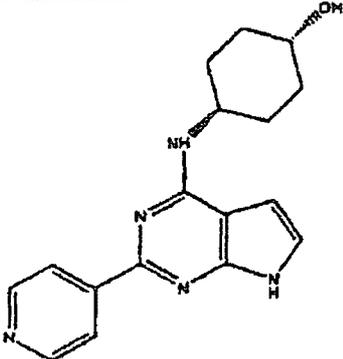
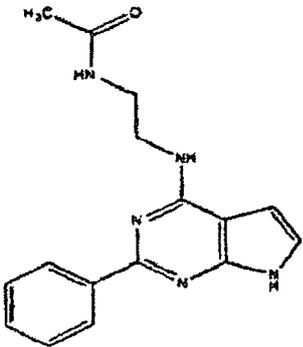
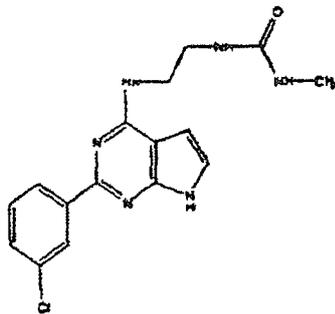
Tabelle 14:

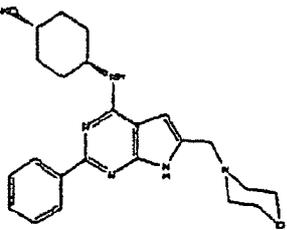
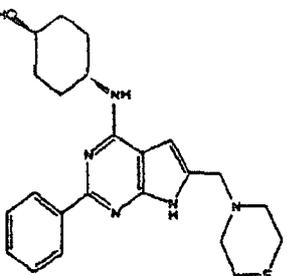
Profil selektiver A<sub>2b</sub>-Antagonisten

Referenz- verbindungen	XR <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Daten der Bindungs-K <sub>i</sub> (nM)			
			A <sub>1</sub>	A <sub>2a</sub>	A <sub>2b</sub>	A <sub>3</sub>
1400	-O-Ph	Me	41,7	21	10,3	14,6
1401	-O-Ph(p)F	Me	33	58	8,8	18
1402	-O-Ph(p)Cl	Me	825	591	22	60
1403	-N-pyridin- 2-on	Me	60	41	18	48
1404	-NH-Ph	Me	49	31	4,6	57

TABELLE 15: Adenosin-A<sub>1</sub>-Rezeptor-selektive Verbindungen

Verbindung	Struktur	Ki-A <sub>1</sub>	relative Ki-A <sub>2a</sub>	relative Ki-A <sub>2b</sub>	relative Ki-A <sub>3</sub>
706 Ref.		*			
1318 Ref.		*			
1319 Ref.		*			
1320 Ref.		*			

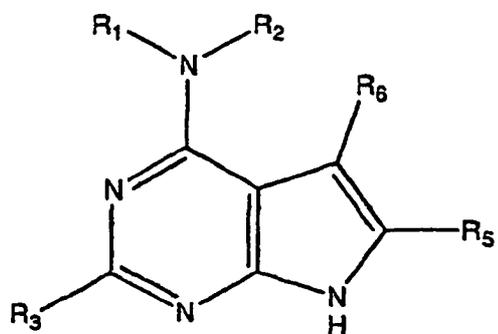
1500	 <p>Chemical structure of a benzimidazole derivative. It features a benzimidazole core with a phenyl group at the 2-position and two methyl groups at the 4 and 5 positions. A cyclohexane ring is attached to the 1-position of the benzimidazole, and an acetamide group (-NHCOCH<sub>3</sub>) is attached to the cyclohexane ring.</p>	☆			
1321 Ref.	 <p>Chemical structure of a benzimidazole derivative. It features a benzimidazole core with a pyridine ring at the 2-position. A cyclohexane ring is attached to the 1-position of the benzimidazole, and a hydroxyl group (-OH) is attached to the cyclohexane ring.</p>	☆			
1501	 <p>Chemical structure of a benzimidazole derivative. It features a benzimidazole core with a phenyl group at the 2-position. A propyl chain is attached to the 1-position of the benzimidazole, and an acetamide group (-NHCOCH<sub>3</sub>) is attached to the propyl chain.</p>	☆			
1502	 <p>Chemical structure of a benzimidazole derivative. It features a benzimidazole core with a 4-chlorophenyl ring at the 2-position. A propyl chain is attached to the 1-position of the benzimidazole, and an acetamide group (-NHCOCH<sub>3</sub>) is attached to the propyl chain.</p>	☆			

1503		*			
1504		*			

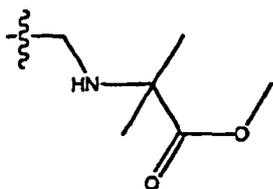
\* mindestens 10-mal selektiver als drei andere Subtypen

**[0303]** Die vorliegende Erfindung basiert auch auf Verbindungen, die selektiv an einen Adenosin- $A_{2a}$ -Rezeptor binden, wodurch eine Krankheit, die mit einem  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptor in Verbindung steht, bei einem Patienten behandelt wird, indem eine therapeutisch wirksame Menge dieser Verbindungen dem Patienten verabreicht wird. Die zu behandelnde Krankheit steht zum Beispiel mit einer Störung des Zentralnervensystems, einer kardiovaskulären Störung, einer Nierenstörung, einer entzündlichen Störung, einer gastrointestinalen Störung, einer Störung des Auges, einer allergischen Störung oder einer Störung der Atemwege in Verbindung.

**[0304]** Diese Erfindung charakterisiert auch eine Verbindung mit der Struktur:



wobei  $NR_1R_2$  (D)-2-Aminocarbonyl-N-pyrrolidinyl, (D)-2-Hydroxymethyl-N-pyrrolidinyl, (D)-2-Hydroxymethyl-trans-4-hydroxy-N-pyrrolidinyl oder N-Piperazinyl ist;  
wobei  $R_3$  wie vorstehend definiert ist;  
wobei  $R_5$  für H, Phenyl oder

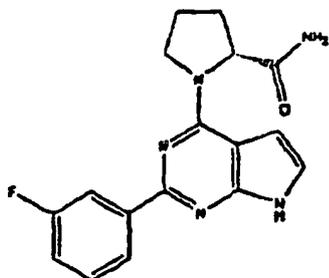


steht;  
wobei  $R_5$  für H, Alkyl oder Cycloalkyl steht; und  
eine Verbindung der vorstehenden Struktur,  
wobei  $NR_1R_2$  3-Hydroxymethyl-N-piperidinyl ist;  
wobei  $R_3$  4-Pyridyl ist;

wobei  $R_5$  für H oder Alkyl steht; und  
wobei  $R_6$  für H oder Alkyl steht.

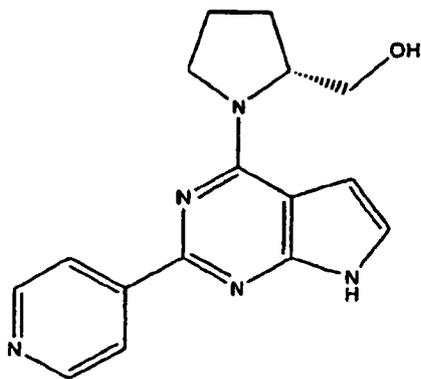
**[0305]** Diese Erfindung charakterisiert auch ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität des  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro, was das Inkontaktbringen der Zelle mit den vorstehend erwähnten Verbindungen umfasst.

**[0306]** In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



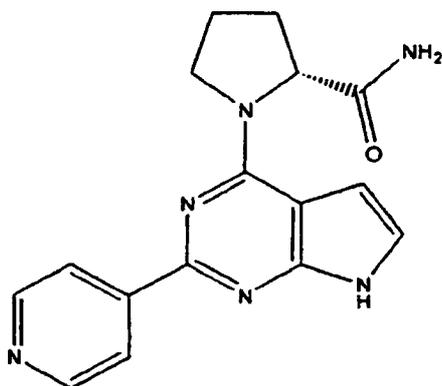
(Verbindung 1600)

**[0307]** In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



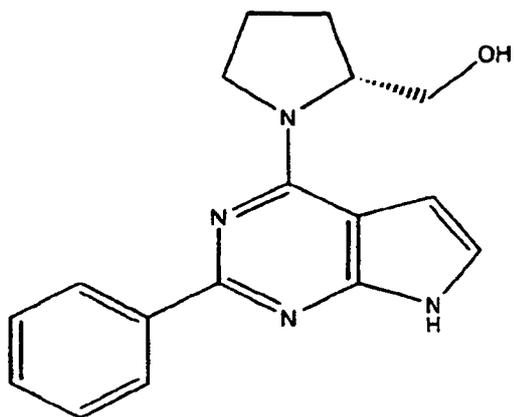
(Verbindung 1601)

**[0308]** In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



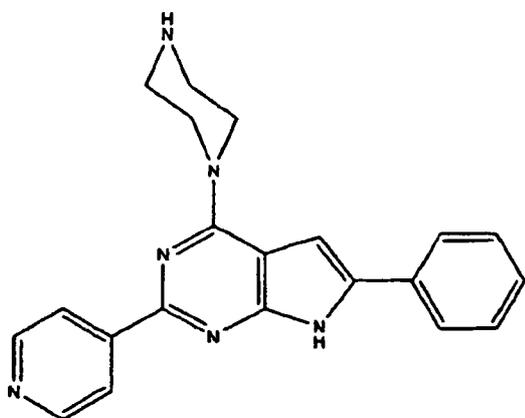
(Verbindung 1602)

**[0309]** In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



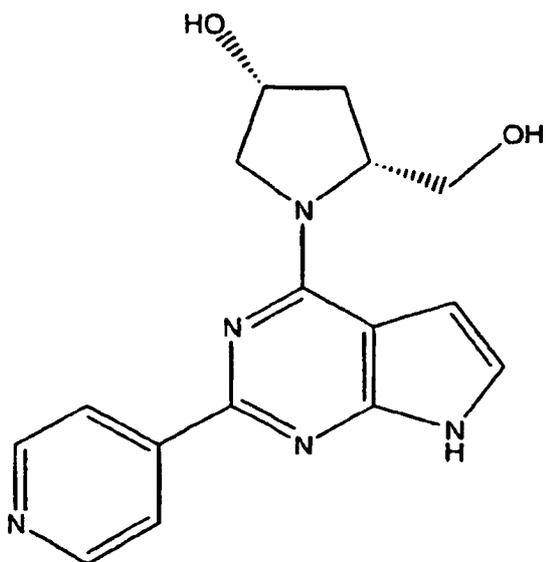
(Verbindung 1603)

[0310] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



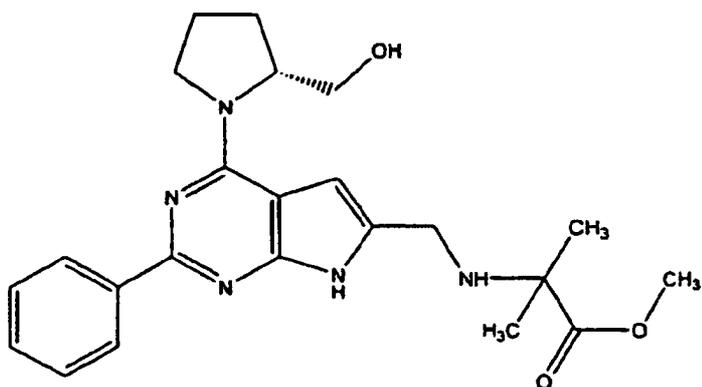
(Verbindung 1604)

[0311] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



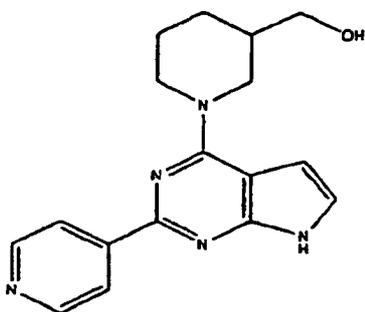
(Verbindung 1605)

[0312] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



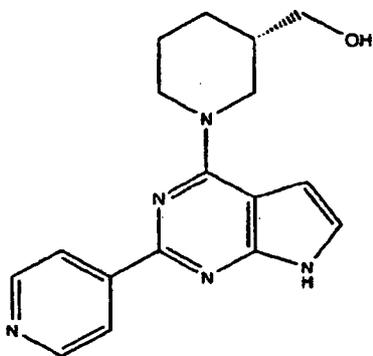
(Verbindung 1606)

[0313] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

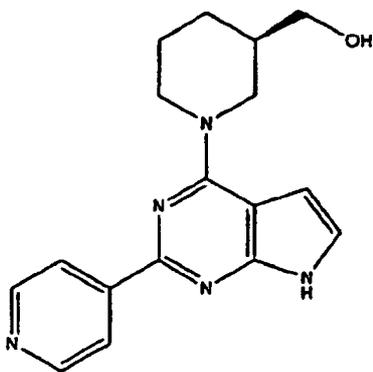


(Verbindung 1607)

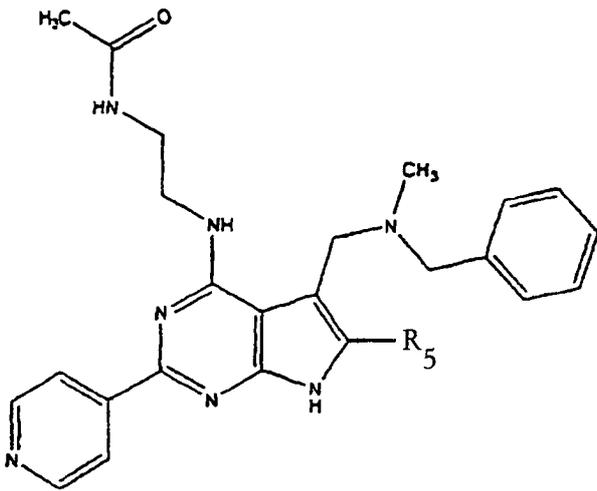
[0314] In noch einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0315] In einer weiteren Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



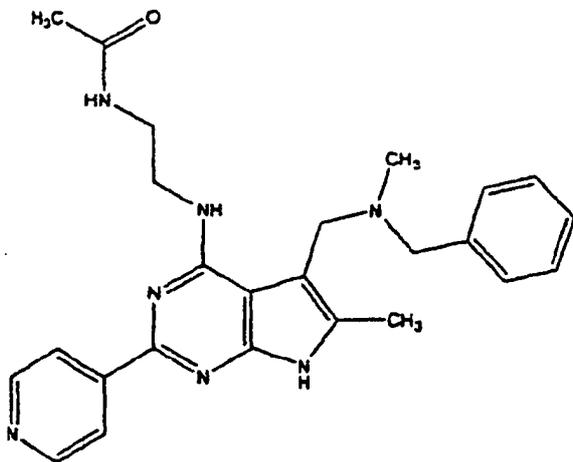
[0316] Diese Erfindung stellt ferner eine Verbindung mit der Struktur (V):



(V)

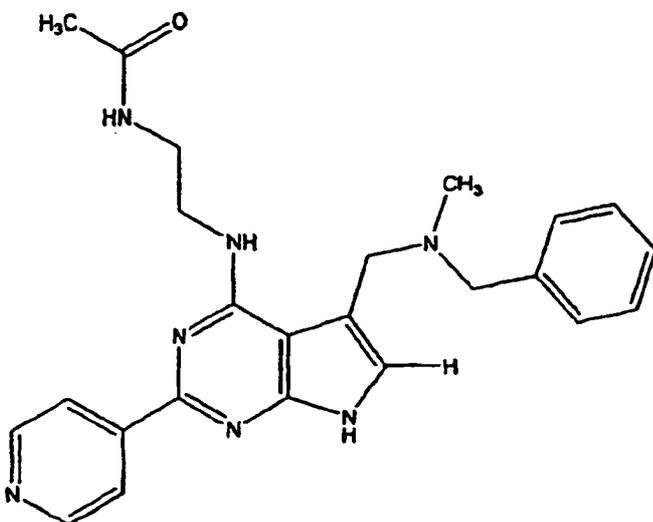
bereit, wobei  $R_5$  für H oder Methyl steht.

[0317] In einer Ausführungsform der Verbindung V hat die Verbindung die Struktur:



(Verbindung 1608)

[0318] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung V hat die Verbindung die Struktur:



[0319] Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung IV oder V für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem  $A_{2a}$ -Adenosin-

rezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten.

**[0320]** In einer Ausführungsform behandelt die Verbindung die Krankheiten durch Stimulierung der Adenylatcyclase.

**[0321]** In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Säuger.

**[0322]** In einer anderen Ausführungsform ist der Säuger ein Mensch.

**[0323]** In einer anderen Ausführungsform des Verfahrens steht der  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptor mit Parkinson-Krankheit und Krankheiten in Verbindung, die mit lokomotorischer Aktivität, Vasodilatation, Thrombozytenhemmung, Superoxidbildung von Neutrophilen, kognitiver Störung oder Altersdemenz in Verbindung stehen.

**[0324]** Krankheiten, die mit Adenosin- $A_1$ -,  $-A_{2a}$ -,  $-A_{2b}$ - und  $-A_3$ -Rezeptoren in Verbindung stehen, sind in WO 99/06053 und WO-09822465, WO-09705138, WO-09511681, WO-09733879, JP-09291089, PCT/US98/16053 und dem U.S.-Patent Nr. 5,516,894 offenbart, deren gesamter Inhalt hier unter Bezugnahme vollständig aufgenommen ist.

**[0325]** Diese Erfindung stellt auch eine wasserlösliche Prodrug der Verbindung IV oder V bereit, wobei die wasserlösliche Prodrug in vivo metabolisiert wird, wobei ein wirksamer Arzneistoff, der den  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptor selektiv hemmt, erzeugt wird.

**[0326]** In einer Ausführungsform der Prodrug wird die Prodrug durch Esterase-katalysierte Hydrolyse in vivo metabolisiert.

**[0327]** Diese Erfindung stellt auch ein Arzneimittel, umfassend die Prodrug und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, bereit.

**[0328]** Diese Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro bereit, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit der Verbindung IV oder V umfasst.

**[0329]** In einer Ausführungsform des Verfahrens ist die Verbindung ein Antagonist des  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptors.

**[0330]** In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine ophthalmische Formulierung.

**[0331]** In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung.

**[0332]** In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine systemische Formulierung.

**[0333]** Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge der Verbindung IV oder V für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer gastrointestinalen Störung in einem Patienten.

**[0334]** In einer Ausführungsform ist die Störung Diarrhöe.

**[0335]** In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

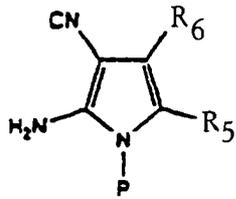
**[0336]** In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptoren.

**[0337]** Diese Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer wirksamen Menge der Verbindung IV oder V für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen der Atemwege in einem Patienten.

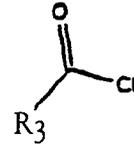
**[0338]** In einer Ausführungsform ist die Störung Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, allergische Rhinitis oder eine Störung der oberen Atemwege.

**[0339]** In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

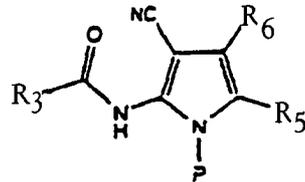
- [0340] In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptoren.
- [0341] Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge der Verbindung IV oder V für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schädigungen am Auge eines Patienten.
- [0342] In einer Ausführungsform umfasst die Schädigung eine Schädigung der Netzhaut oder der Sehnervpapille.
- [0343] In einer anderen Ausführungsform ist die Schädigung akut oder chronisch.
- [0344] In einer anderen Ausführungsform ist die Schädigung das Ergebnis eines Glaukoms, eines Ödems, das Ergebnis von Ischämie, Hypoxie oder das eines Traumas.
- [0345] In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.
- [0346] In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptoren.
- [0347] Diese Erfindung stellt auch ein Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung IV oder V und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, bereit.
- [0348] In einer Ausführungsform des Arzneimittels bewirkt die therapeutisch wirksame Menge die Behandlung von Parkinson-Krankheit und Krankheiten, die mit lokomotorischer Aktivität, Vasodilatation, Thrombozytenhemmung, Superoxidbildung von Neutrophilen, kognitiver Störung oder Altersdemenz in Verbindung stehen.
- [0349] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine ophthalmische Formulierung.
- [0350] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung.
- [0351] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine systemische Formulierung.
- [0352] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine chirurgische Irrigationslösung.
- [0353] Diese Erfindung stellt auch eine Kombinationstherapie für die Parkinson-Krankheit, umfassend die Verbindungen IV und V und einen beliebigen Dopaminenhancer, bereit.
- [0354] Diese Erfindung stellt ferner eine Kombinationstherapie gegen Krebs, umfassend die Verbindungen IV und V und ein beliebiges cytotoxisches Mittel, bereit.
- [0355] Diese Erfindung stellt ferner eine Kombinationstherapie gegen ein Glaukom, umfassend die Verbindungen IV und V und einen Prostaglandinagonisten, Muskarinagonisten oder  $\beta$ -2-Antagonisten, bereit.
- [0356] Diese Erfindung stellt auch ein abgepacktes Arzneimittel zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem  $A_{2a}$ -Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten bereit, umfassend: (a) einen Behälter, der eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung IV oder V enthält; und (b) Anweisungen zur Verwendung der Verbindung zur Behandlung der Krankheit in einem Patienten.
- [0357] Diese Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindung IV bereit, umfassend die Schritte
- a) Umsetzen von



und

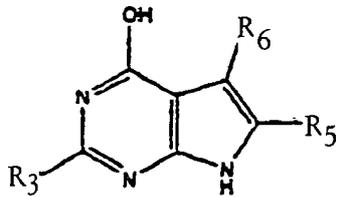


um



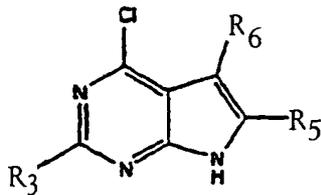
bereitstellen, wobei P eine entfernbare Schutzgruppe ist;

b) Behandeln des Produkts von Schritt a) unter Cyclisierungsbedingungen, um

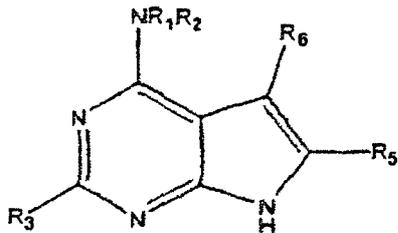


bereitstellen;

c) Behandeln des Produkts von Schritt b) unter geeigneten Bedingungen, um

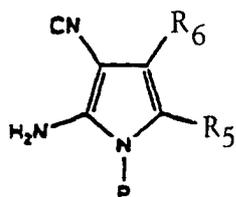


bereitstellen; und

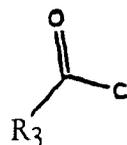
d) Behandeln des chlorierten Produkts von Schritt c) mit  $\text{NHR}_1\text{R}_2$ , umbereitstellen, wobei  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  wie vorstehend definiert sind.

**[0358]** Diese Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindung V bereit, umfassend die Schritte

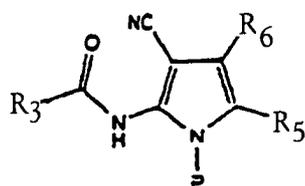
a) Umsetzen von



und

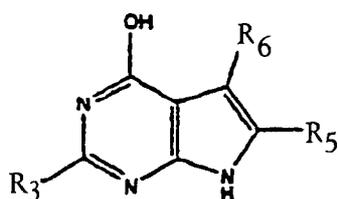


um

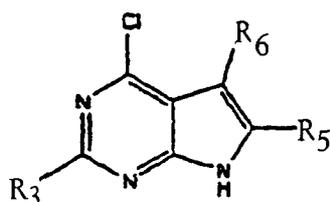


bereitstellen, wobei P eine entfernbare Schutzgruppe ist;

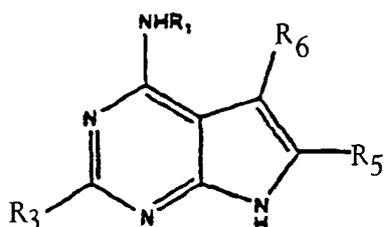
b) Behandeln des Produkts von Schritt a) unter Cyclisierungsbedingungen, um



c) Behandeln des Produkts von Schritt b) unter geeigneten Bedingungen, um



bereitstellen; und

d) Behandeln des chlorierten Produkts von Schritt c) zuerst mit Dimethylamin und Formaldehyd, dann mit N-Methylbenzylamin und schließlich mit NH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, um

bereitstellen, wobei R<sub>1</sub> Acetamidoethyl ist; wobei R<sub>3</sub> 4-Pyridyl ist; wobei R<sub>5</sub> für H oder Methyl steht; wobei R<sub>6</sub> für N-Methyl-N-benzylaminomethyl steht.

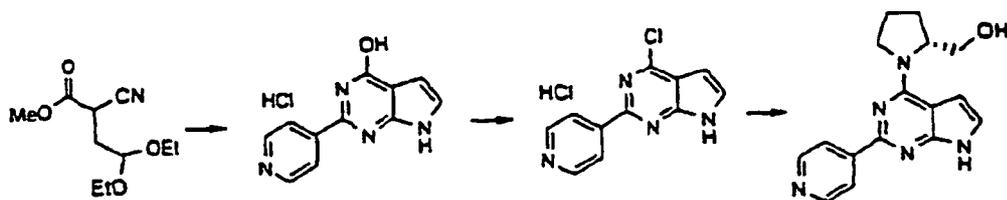
**[0359]** Wie hier verwendet, bedeutet "eine Verbindung ist A<sub>2a</sub>-selektiv", dass eine Verbindung eine mindestens fünfmal höhere Bindungskonstante zum Adenosin-A<sub>2a</sub>-Rezeptor als zu Adenosin A<sub>1</sub>, A<sub>2b</sub> oder A<sub>3</sub> aufweist.

**[0360]** Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht, die sie in keiner Weise weiter einschränken sollen. Der Inhalt aller Dokumente, anhängigen Patentanmeldungen und veröffentlichten Patentanmeldungen, die überall in dieser Anmeldung zitiert wurden, einschließlich der, auf die im Hintergrundabschnitt Bezug genommen wurde, sind hiermit durch Bezugnahme aufgenommen. Es ist selbstverständlich, dass die überall in den Beispielen verwendeten Modelle anerkannte Modelle sind, und dass die Demonstration der Wirksamkeit in diesen Modellen auf eine Wirksamkeit in Menschen schließen lässt.

**[0361]** Diese Erfindung wird durch die nachfolgenden experimentellen Einzelheiten besser verstanden. Für einen Fachmann ist jedoch leicht ersichtlich, dass die speziellen Verfahren und diskutierten Ergebnisse nur zur

Veranschaulichung der Erfindung dienen, wie es in den nachfolgenden Ansprüchen ausführlicher beschrieben wird.

Beispiel 22: Synthese der Adenosin-A<sub>2a</sub>-Antagonisten, Verbindungen 1601, 1602 und 1603



Verbindung 26

Verbindung 27

Verbindung 28

Verbindung 1601

**[0362]** Die Verbindung 26 (10,93 g, 50,76 mmol) wurde in DMF (67 ml) gelöst. 4-Amidinopyridinhydrochlorid (8,0 g, 50,76 mmol) und DBU (15,4 g, 101,5 mmol) wurden der Reihe nach zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde auf 85°C erwärmt. Nach 22 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und das DMF wurde im Vakuum entfernt. Das dunkle Öl wurde mit 2 M HCl (80 ml) verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde stehen gelassen. Nach 2 Stunden wurde die Lösung auf 10°C abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet, wobei sich 7,40 g eines gelben Feststoffs, Verbindung 27 (69%), ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 6,58 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,53 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 9,00 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 12,35 (br s, 1H); MS (ES): 212,8 (M<sup>+</sup> + 1).

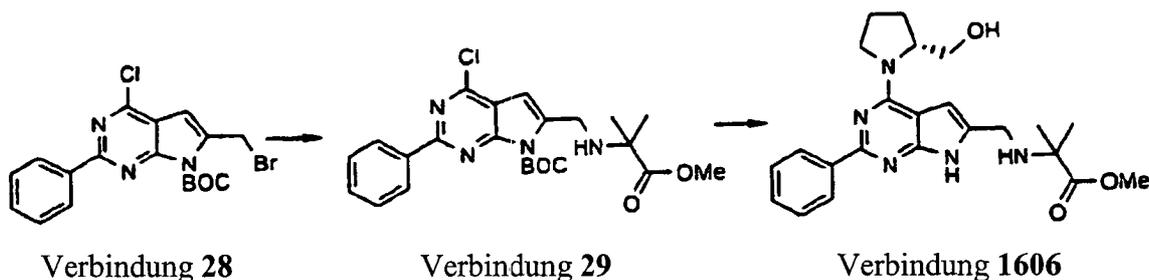
**[0363]** Die Verbindung 27 (7,4 mmol, 29,8 mmol) wurde mit POCl<sub>3</sub> verdünnt und auf 105°C erwärmt. Nach 18 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und das POCl<sub>3</sub> wird im Vakuum entfernt. Das dicke, dunkle Öl wird mit MeOH (75 ml), gefolgt von Ether (120 ml) verdünnt. Der amorphe, rote Feststoff wird abfiltriert und mit Ether gewaschen, wobei sich 3,82 g eines roten Feststoffs ergeben. Der rohe Feststoff, Verbindung 28, ist ungefähr zu 80% rein und wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 6,58 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,53 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 9,00 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 12,35 (br s, 1H); MS (ES): 212,8 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0364]** Verbindung 1601: DMSO (5 ml) und D-Prolinol (500 mg, 4,94 mmol) wurden zu der Verbindung 28 (500 mg, 2,17 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 120°C erwärmt. Nach 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit EtOAc und H<sub>2</sub>O verdünnt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit H<sub>2</sub>O (2×) und Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich 200 mg eines gelbbraunen Feststoffs ergaben. Der Feststoff wurde aus EtOAc umkristallisiert, wobei sich 82 mg eines gelbbraunen Feststoffs (13%) ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,05 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,70–4,00 (m, 3H), 4,50 (br s, 1H), 4,92 (br s, 1H), 6,62 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 8,22 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 6,2 Hz); MS (ES): 296,0 (M<sup>+</sup> + 1), Smp. = 210–220°C (Zers.).

**[0365]** Verbindung 1602: Eine Chromatographie (Siliciumdioxid, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1) ergab 10 mg eines gelbbraunen Feststoffs (2%). <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,00–2,50 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,37 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,56 (d, 2H, J = 5,0 Hz); MS (ES): 309,1 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0366]** Verbindung 1603: Eine Chromatographie (Siliciumdioxid, Hexan/EtOAc, 20:1) ergab 135 mg eines gelbbraunen Feststoffs (53%). <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,00 (m, 4H), 3,43 (br s, 1H), 3,74 (br s, 2H), 3,87 (br s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,93 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 8,34 (m, 2H), 11,62 (br s, 1H); MS (ES): 295,1 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0367]** Verbindung 1605: In einem 50 ml Rundkolben wurden 60 mg 2-(4'-Pyridyl)-4-chlorpyrimidinopyrrol-HCl-Salz in 2 ml wasserfreiem DMSO gelöst. 3-(R)-Hydroxy-(D)-prolinol-TFA-Salz (380 mg) und 500 mg Natriumhydrogencarbonat wurden zugegeben. Das Gemisch wurde dann 5 min mit Stickstoffgas gespült und auf 130°C erwärmt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, und das DMSO wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc (15 ml) und gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Salzlösung (15 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch präparative DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5) gereinigt, wobei sich 35 mg (50%) ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,3–2,5 (1H), 3,4–3,8 (3H), 4,4–4,6 (2H), 6,4 (1H), 7,1 (1H), 8,2 (d, 2H), 8,7 (d, 2H), 11,0 (1H); MS (ES): 312 (M<sup>+</sup> + 1).

Beispiel 23: Synthese des Adenosin-A<sub>2a</sub>-Antagonisten, Verbindung 1606

**[0368]** Die Verbindung 28 (200 mg) wurde mit DMF (30 ml), Dimethylglycinmethylester (73 mg HCl-Salz in 2 ml Wasser) und 500 mg Natriumhydrogencarbonat behandelt. Nach 18 Stunden wurde das DMF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc (30 ml) und gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (15 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (15 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie (Siliciumdioxid, Hexan/EtOAc, 10:4) ergab 150 mg reines Produkt, Verbindung 29 (69%). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,4 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,4–7,5 (m, 3H), 8,4 (m, 2H), 9,8 (s, 1H).

## Verbindung 1606:

**[0369]** Das Verfahren ist dasselbe wie bei Verbindung 1605 (72%): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,3 (s, 6H), 1,7–1,9 (m, 2H), 2,05–2,30 (m, 2H), 3,6–4,1 (m, 11H), 4,80–4,95 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 7,4–7,6 (m, 3H), 8,3–8,4 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 10 (s, 1H); MS (ES): 424,0 (M<sup>+</sup> + 1).

**[0370]** Die folgenden Verbindungen können auf dieselbe Art und Weise hergestellt werden.

Verbindung 1600: (51%); MS (ES): 326,0 (M<sup>+</sup> + 1).

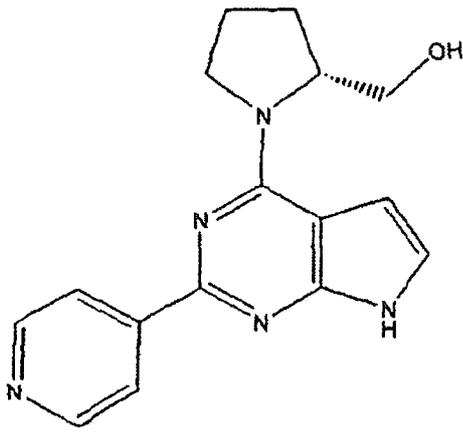
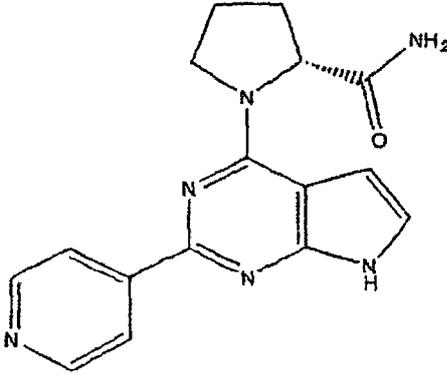
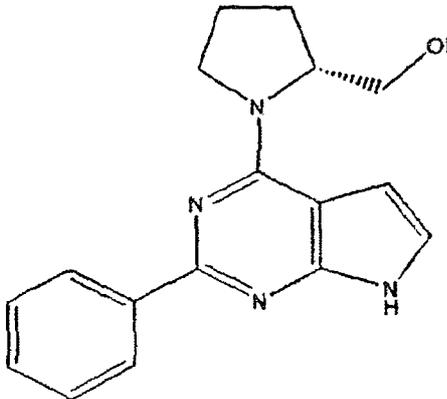
Verbindung 1607: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40–1,80 (m, 5H), 2,80–3,50 (m, 3H), 4,60–4,80 (m, 3H), 6,66 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 7,26 (m, 1H), 8,21 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 8,65 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 11,90 (s, 1H); MS (ES): 310,1 (M<sup>+</sup> + 1).

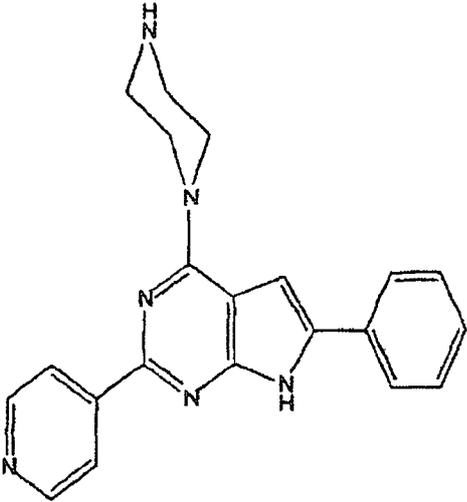
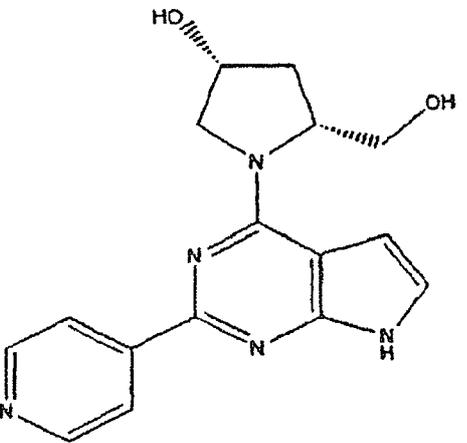
Verbindung 1608 (64%): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,75 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,56 (m, 6H), 7,23–7,41 (m, 5H), 8,00 (br s, 1H), 8,23 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,63 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 8,82 (br s, 1H), 11,56 (br s, 1H); MS (ES): 444,0 (M<sup>+</sup> + 1).

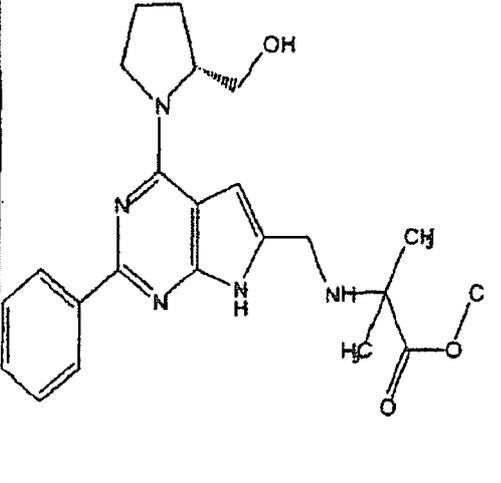
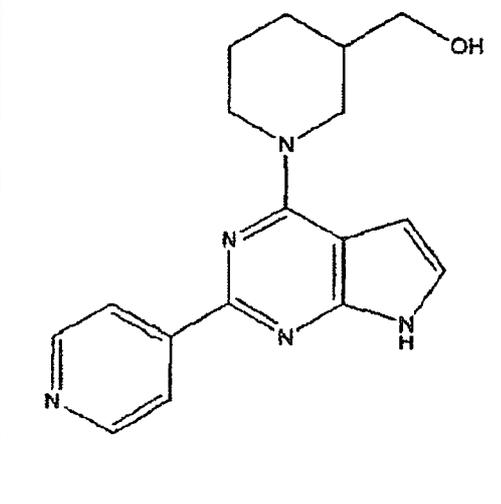
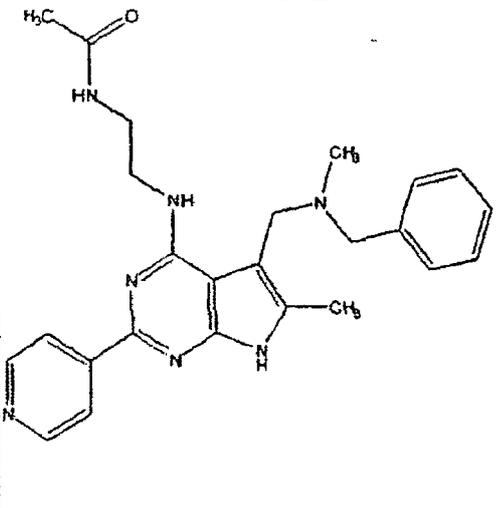
Verbindung 1604: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,40 (m, 4H), 4,29 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 7,5–7,2 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,39 (d, 2H), 8,61 (d, 2H); MS (ES): 357,0 (M<sup>+</sup> + 1).

TABELLE 16: Adenosin-A<sub>2a</sub>-Rezeptor-selektive Verbindungen

Verbindung	Struktur	relative Ki-A1	relative Ki-A2a	relative Ki-A2b	relative Ki-A3
1600			*		

1601			*		
1602			*		
1603			*		

1604	 <p>The structure shows a pyrazoloquinoline core. The quinoline ring has a piperidine ring attached to its 4-position and a phenyl ring attached to its 7-position. The pyrazole ring is fused to the quinoline ring at the 5 and 6 positions.</p>		*		
1605	 <p>The structure shows a pyrazoloquinoline core. The quinoline ring has a piperidine ring attached to its 4-position and a 4-pyridyl ring attached to its 7-position. The pyrazole ring is fused to the quinoline ring at the 5 and 6 positions. The piperidine ring has a hydroxymethyl group (-CH<sub>2</sub>OH) attached to its 2-position.</p>		*		

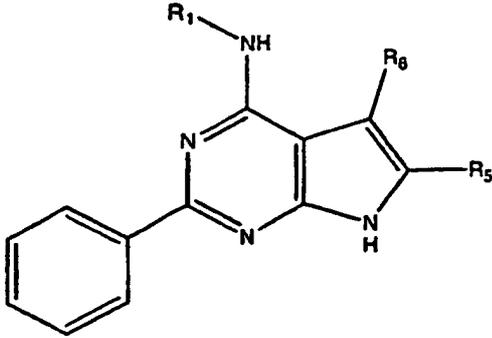
1606			*		
1607			*		
1608			*		

\* mindestens 5-mal selektiver als drei andere Subtypen

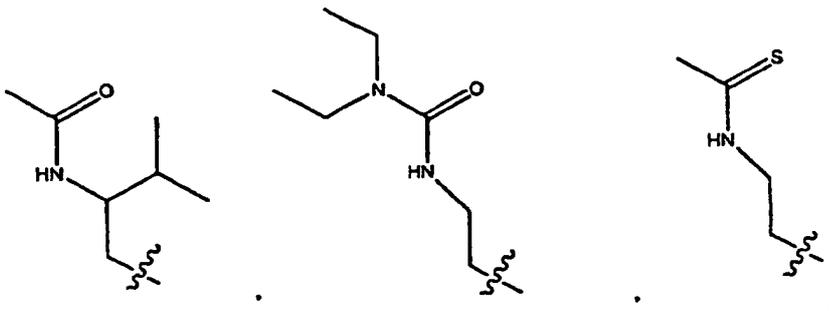
**[0371]** Die vorliegende Erfindung basiert auch auf Verbindungen, die selektiv an einen Adenosin-A<sub>3</sub>-Rezeptor binden, wodurch eine Krankheit, die mit einem A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptor in Verbindung steht, bei einem Patienten behandelt wird, indem eine therapeutisch wirksame Menge dieser Verbindungen dem Patienten verabreicht wird. Die zu behandelnde Krankheit steht zum Beispiel mit Asthma, Überempfindlichkeit, Rhinitis, Heuschnupfen, Serumkrankheit, allergischer Vaskulitis, atopischer Dermatitis, Dermatitis, Psoriasis, Ekzem, idiopathischer pulmonarer Fibrose, eosinophiler Cholecystitis, chronischer Atemwegsinfektion, hypereosinophilen Syndromen, eosinophiler Gastroenteritis, Ödem, Urtikaria, eosinophiler Myokarditis, episodischem Angioödem mit Eosinophilie, entzündlicher Erkrankung des Darms, Colitis ulcerosa, allergischer Granulomatose, Karzinoma-

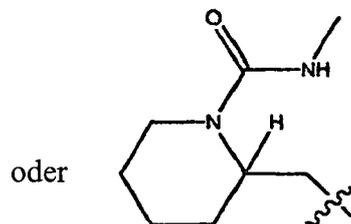
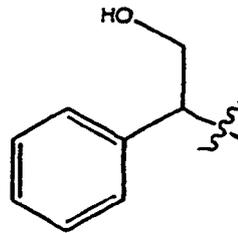
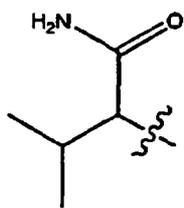
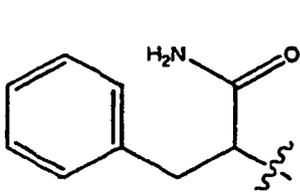
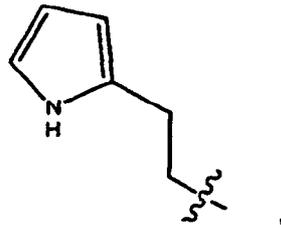
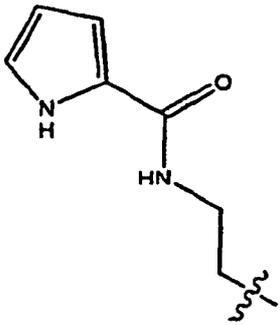
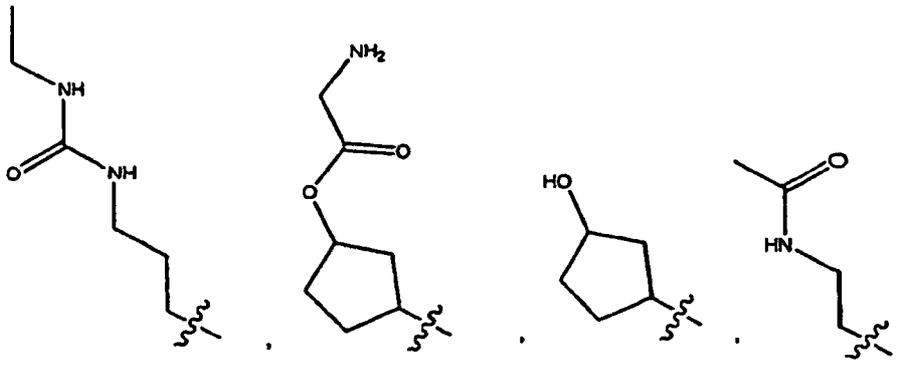
tose, eosinophilem Granulom, familiärer Histiozytose, Bluthochdruck, Mastzellendegranulation, Tumor, kardialer Hypoxie, zerebraler Ischämie, Diurese, Nierenversagen, neurologischer Störung, mentaler Störung, kognitiver Störung, myokardialer Ischämie, Bronchokonstriktion, Arthritis, Autoimmunerkrankung, Morbus Crohn, Graves-Krankheit, Diabetes, multipler Sklerose, Anämie, Psoriasis, Fertilitätsstörungen, Lupus erythematoses, Reperfusionsschaden, Gehirnarterioldurchmesser, Freisetzung von allergischen Mediatoren, Sklerodermie, Schlaganfall, globaler Ischämie, Störung des Zentralnervensystems, kardiovaskulärer Störung, Nierenstörung, entzündlichen Störungen, gastrointestinaler Störung, Störung des Auges, allergischer Störung, Störung der Atemwege oder Störung des Immunsystems in Verbindung.

[0372] Diese Erfindung charakterisiert auch eine Verbindung mit der Struktur:



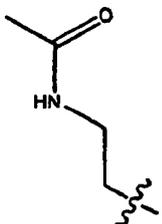
wobei R<sub>1</sub>



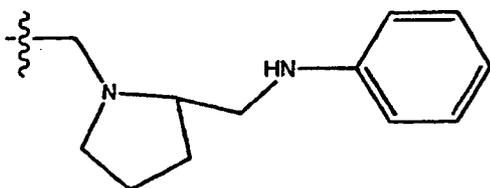


ist;

$R_5$  und  $R_6$  unabhängig für H, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl oder Aryl stehen, wobei der Substituent, falls vorhanden, wie vorstehend definiert ist, wobei, wenn  $R_1$

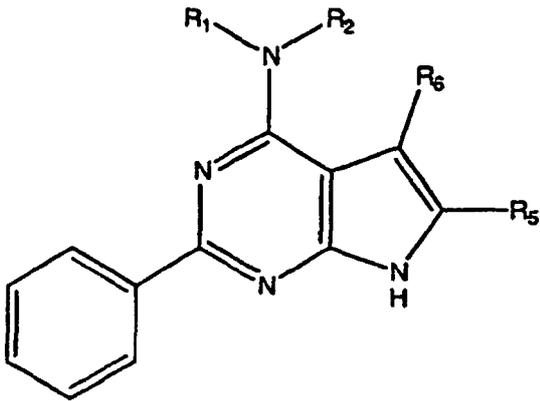


ist,  $R_5$

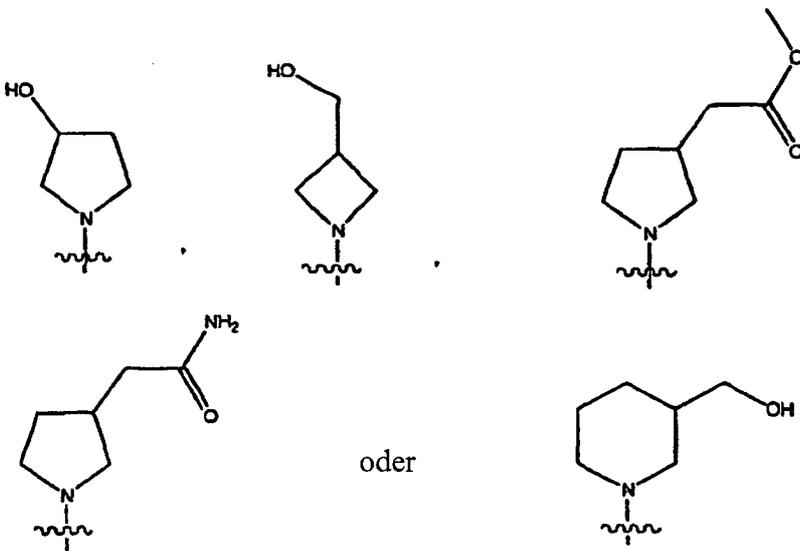


ist,

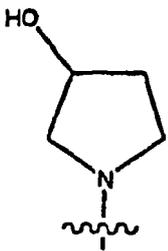
und  $R_6$  für H steht;  
 und eine Verbindung mit der Struktur:



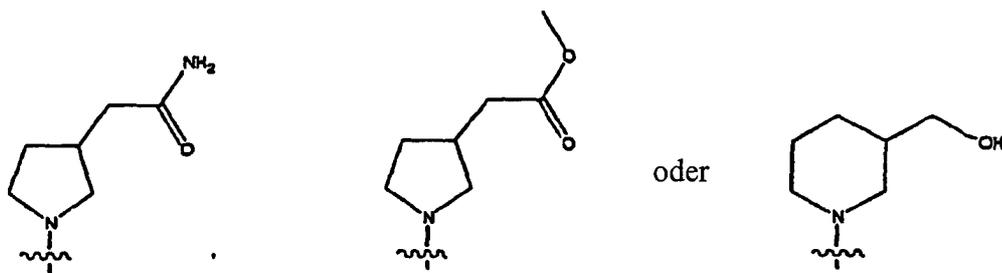
wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und der Stickstoff zusammen



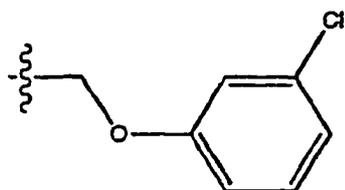
sind; und  
 wobei  $R_5$  und  $R_6$  unabhängig für H, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl oder Aryl stehen,  
 wobei der Substituent, falls vorhanden, wie vorstehend definiert ist,  
 wobei, wenn  $R_1$ ,  $R_2$  und der Stickstoff zusammen



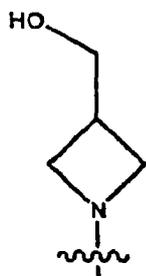
sind,  
 $R_5$  Phenyl ist, und  $R_6$  für H steht;  
 wobei, wenn  $R_1$ ,  $R_2$  und der Stickstoff zusammen



sind,  
R<sub>5</sub>



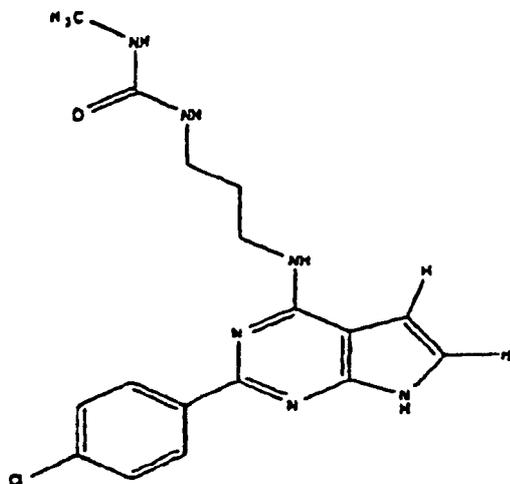
ist,  
und R<sub>6</sub> für H steht; und  
wobei, wenn R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und der Stickstoff zusammen



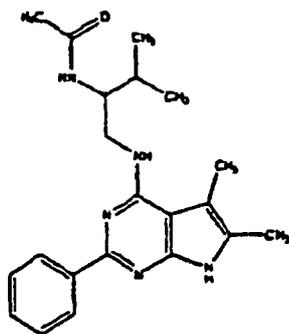
sind,  
R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> beide H sind.

**[0373]** Diese Erfindung charakterisiert auch ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit den vorstehend erwähnten Verbindungen umfasst.

**[0374]** In einer Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

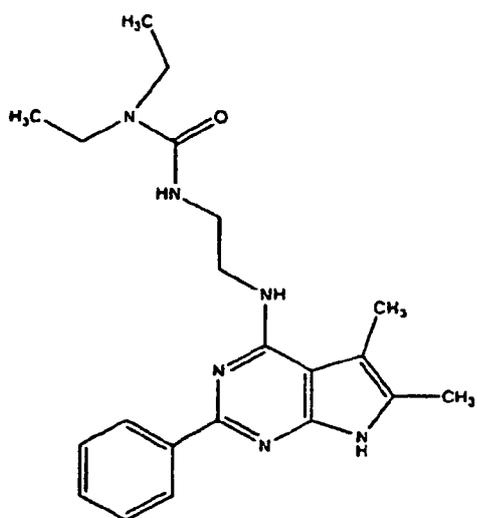


**[0375]** In einer Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



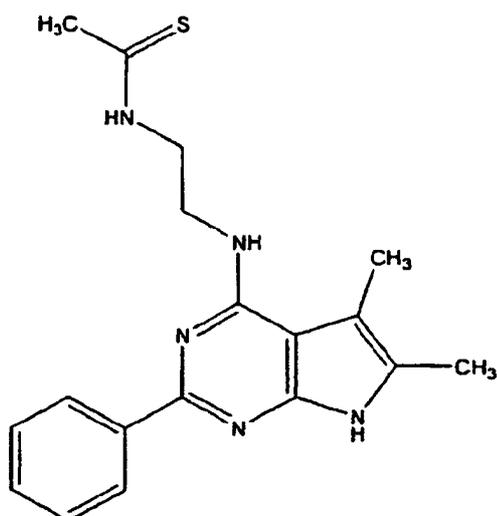
(Verbindung 1700)

[0376] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



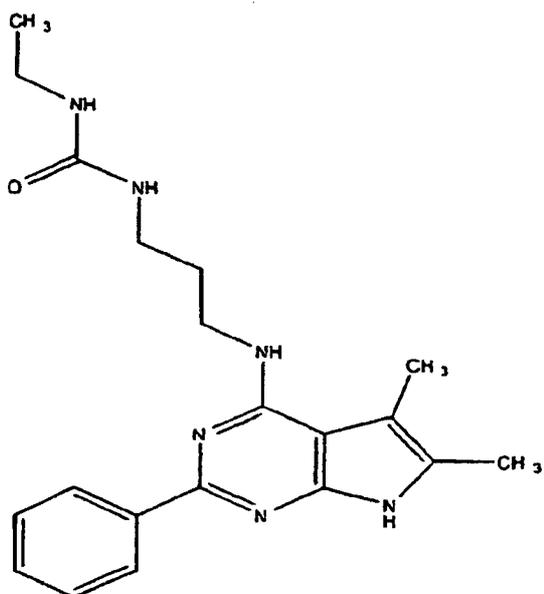
(Verbindung 1701)

[0377] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



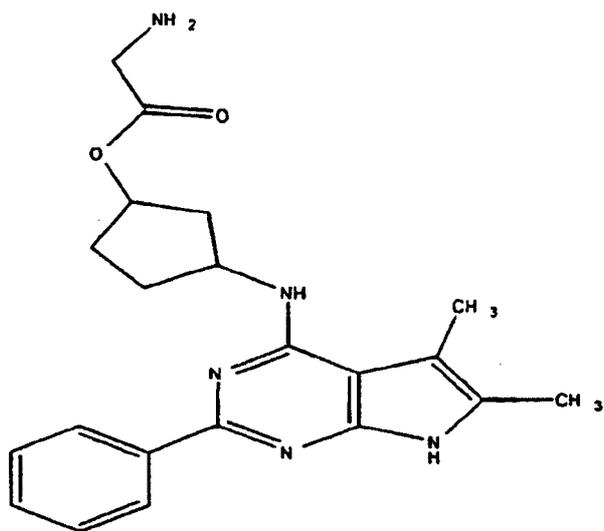
(Verbindung 1702)

[0378] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



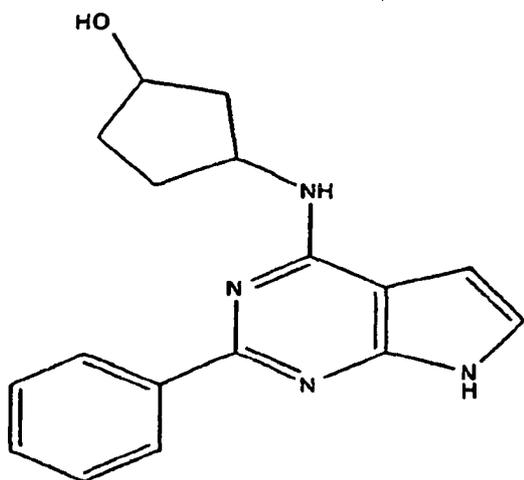
(Verbindung 1704)

[0379] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



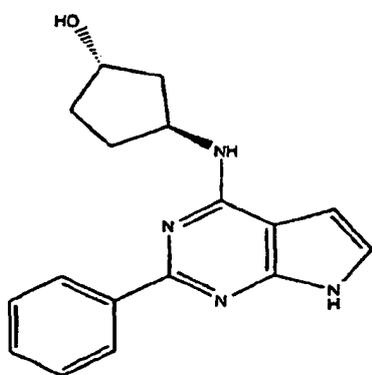
(Verbindung 1705)

[0380] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

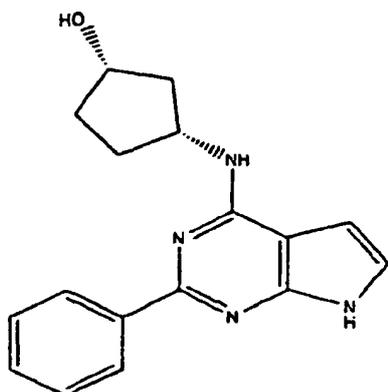


(Verbindung 1706)

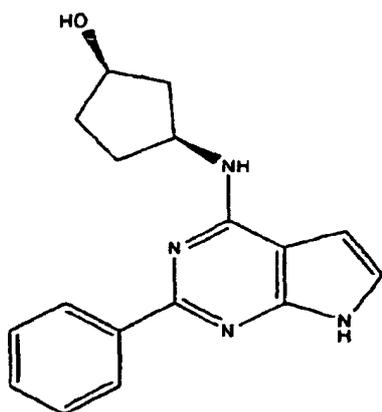
[0381] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



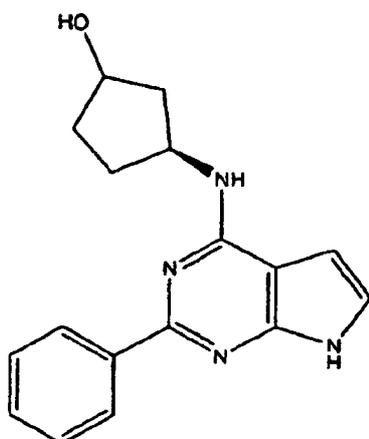
[0382] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



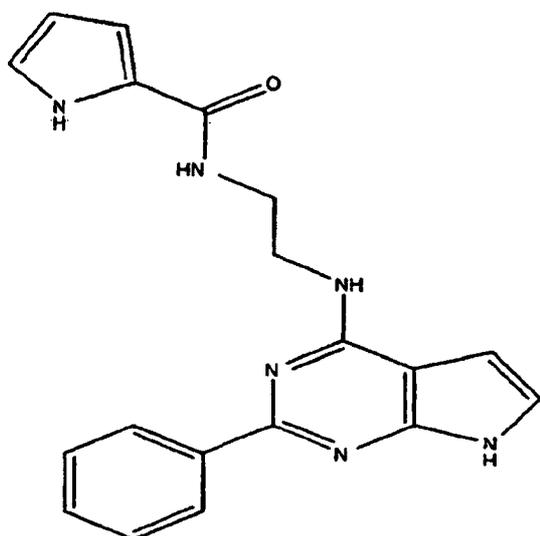
[0383] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0384] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

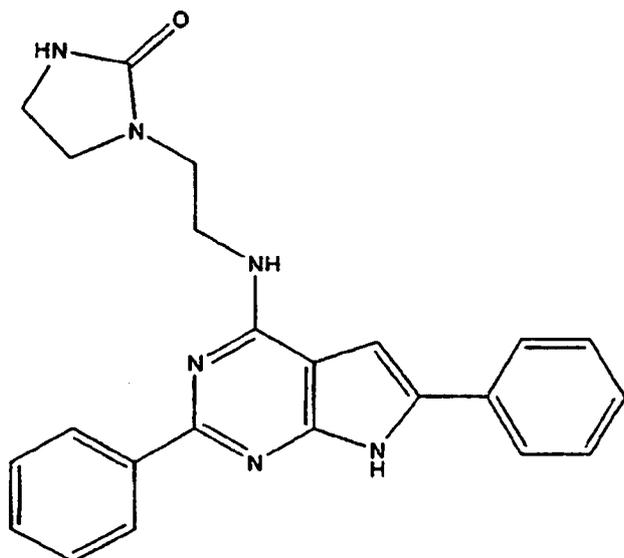


[0385] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



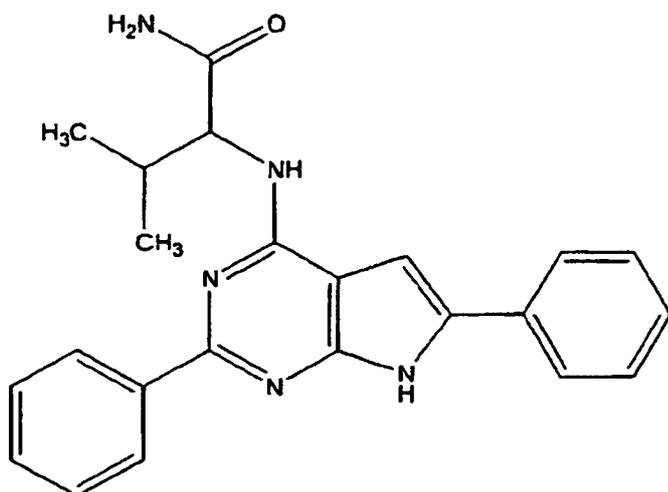
(Verbindung 1707)

[0386] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



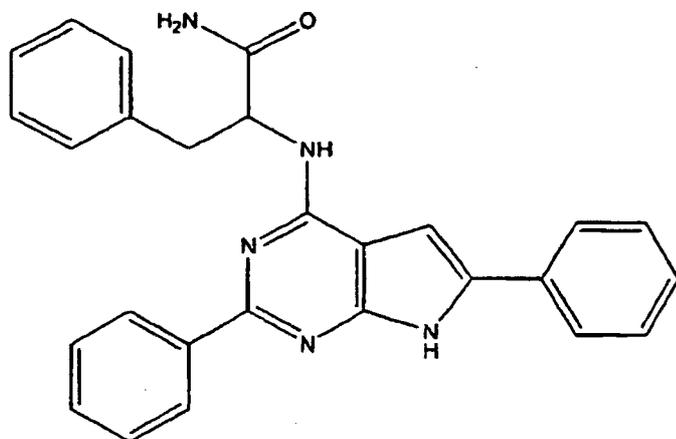
(Verbindung 1708)

[0387] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



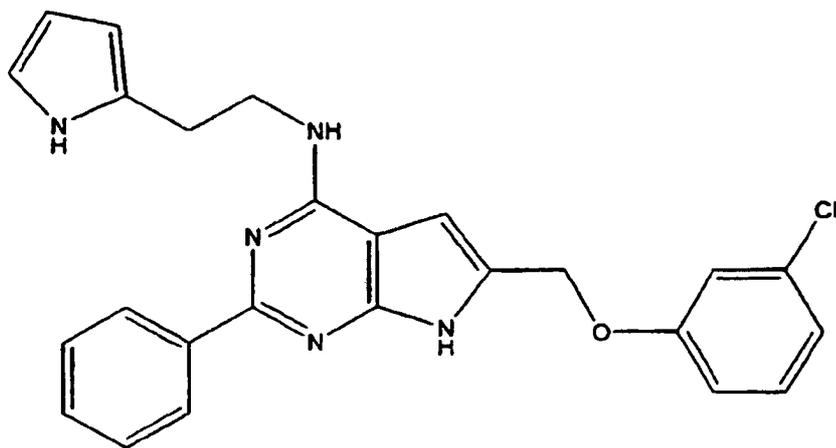
(Verbindung 1709)

[0388] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



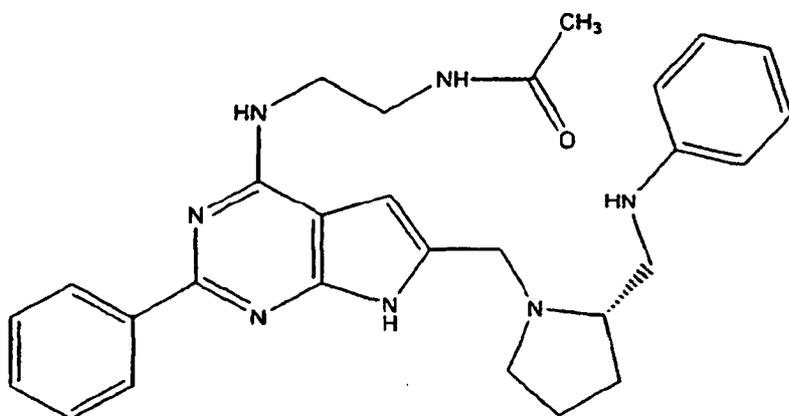
(Verbindung 1710)

[0389] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



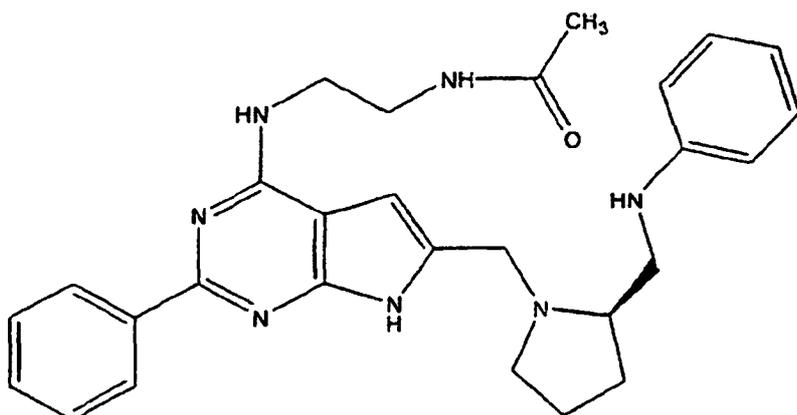
(Verbindung 1712)

[0390] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

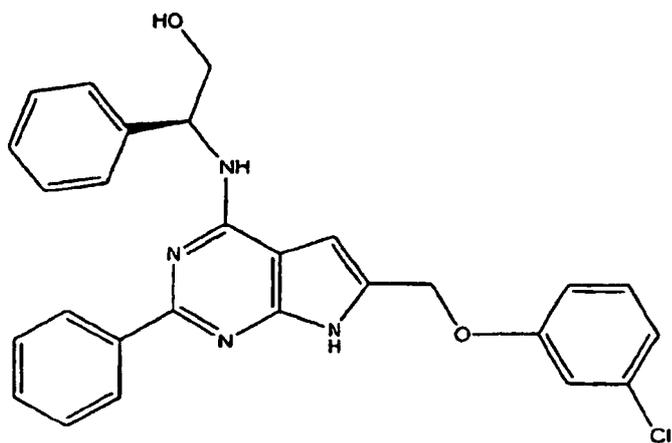


(Verbindung 1713)

[0391] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

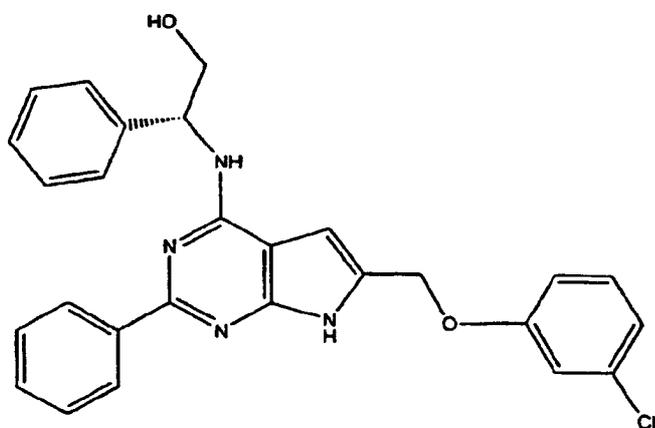


[0392] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

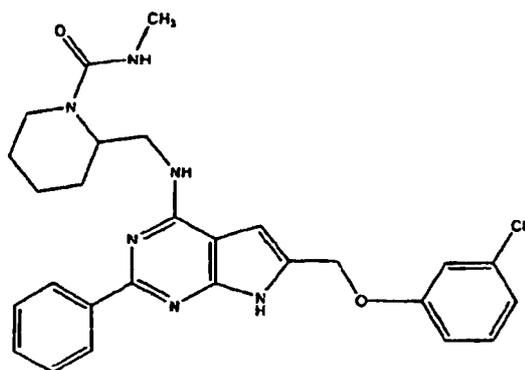


(Verbindung 1714)

[0393] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

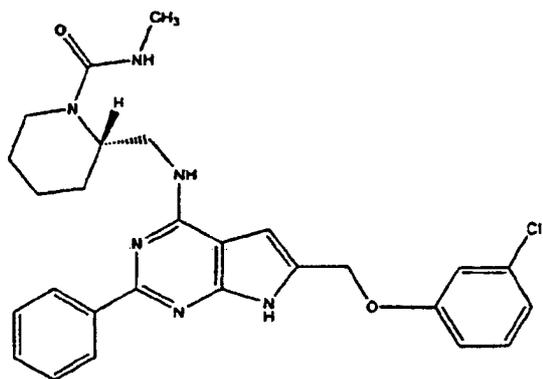


[0394] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

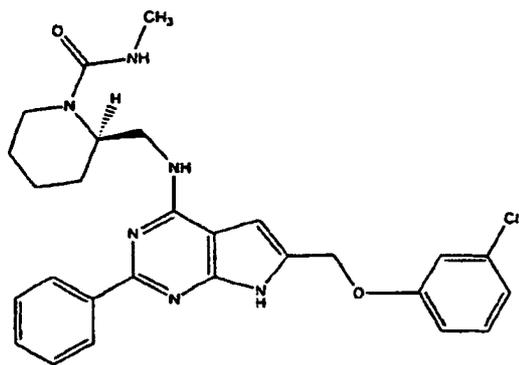


(Verbindung 1715)

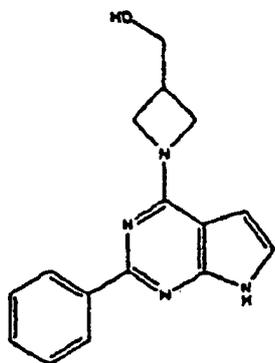
[0395] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0396] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

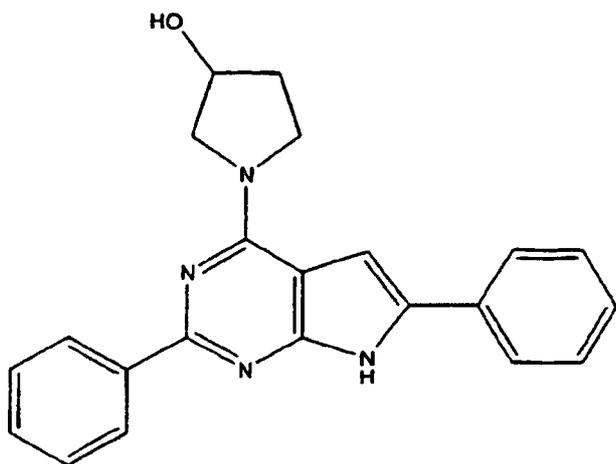


[0397] In einer Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



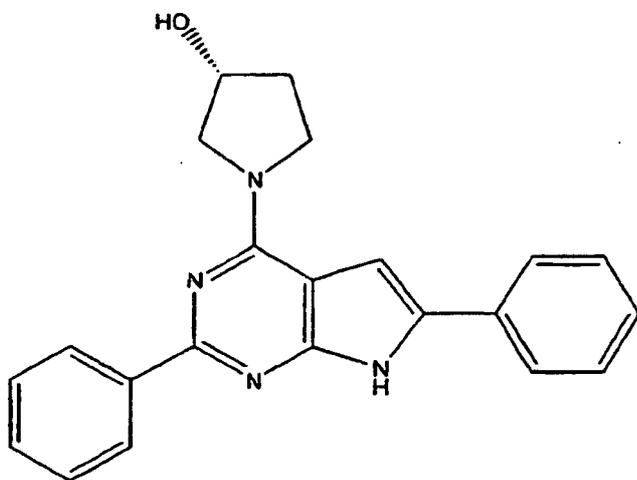
(Verbindung 1711)

[0398] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

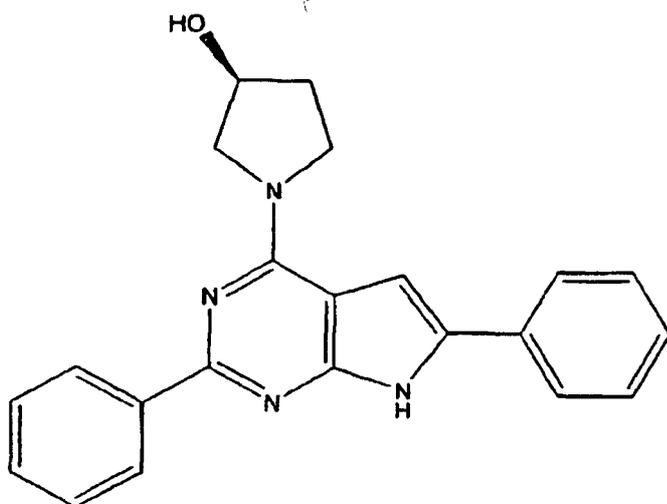


(Verbindung 1703)

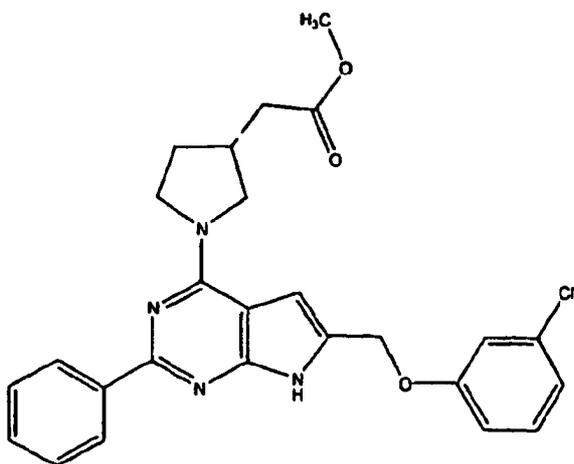
[0399] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0400] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

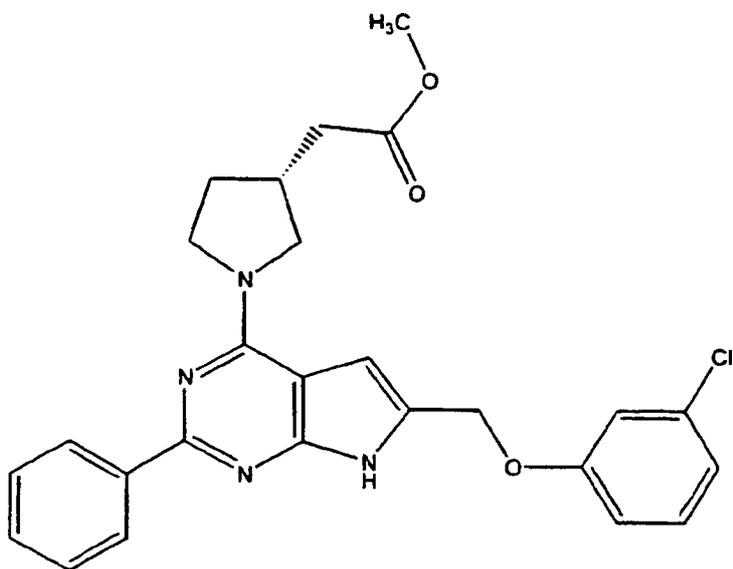


[0401] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

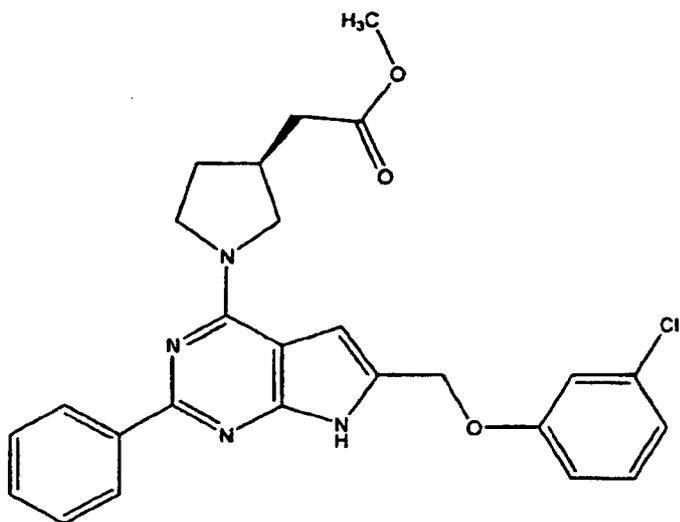


(Verbindung 1716)

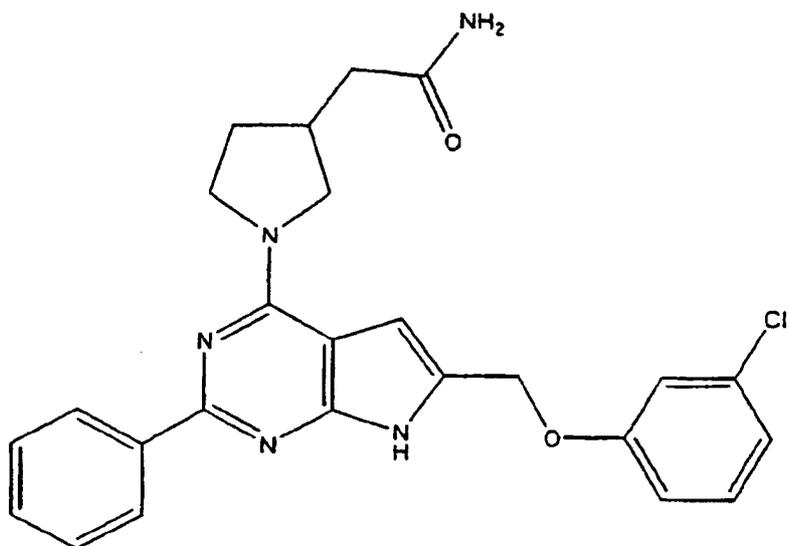
[0402] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0403] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

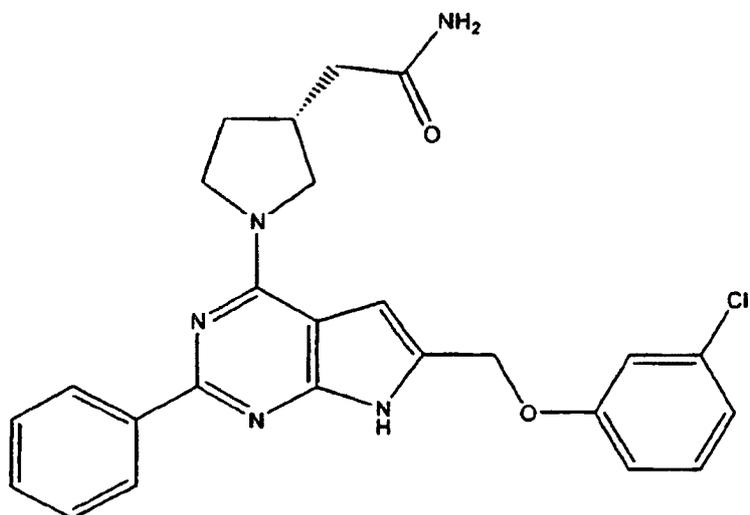


[0404] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

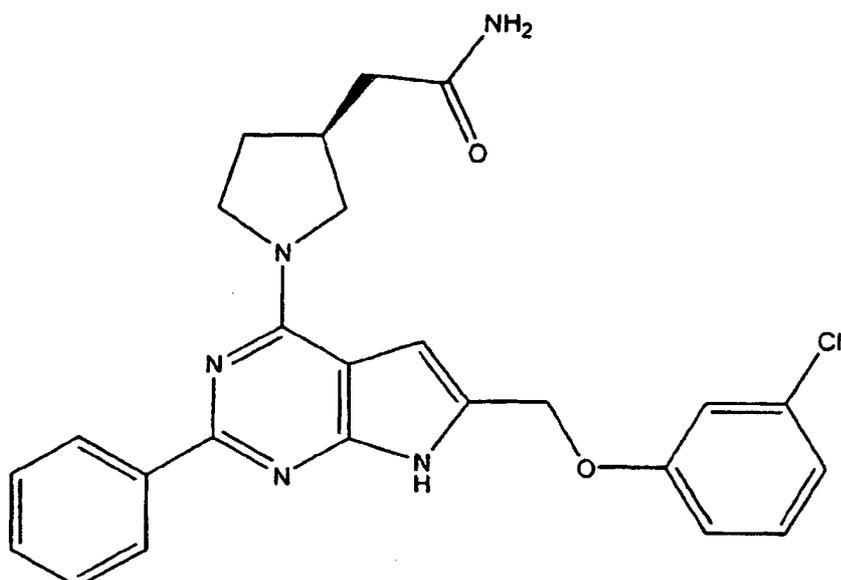


(Verbindung 1717)

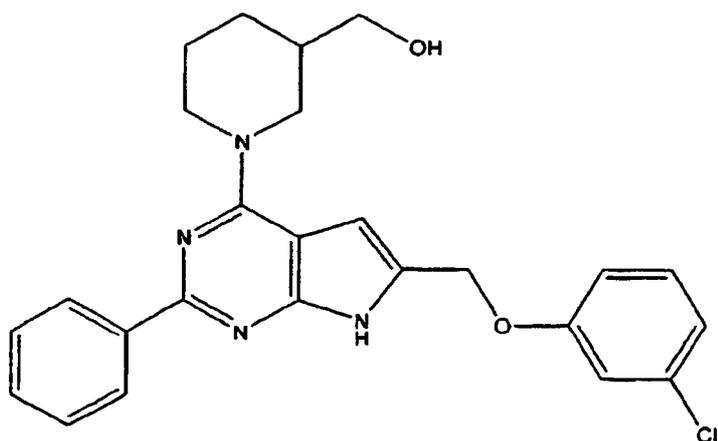
[0405] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0406] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

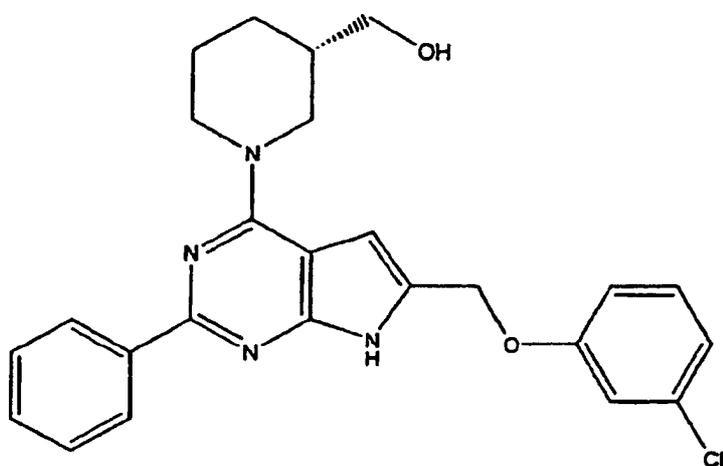


[0407] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:

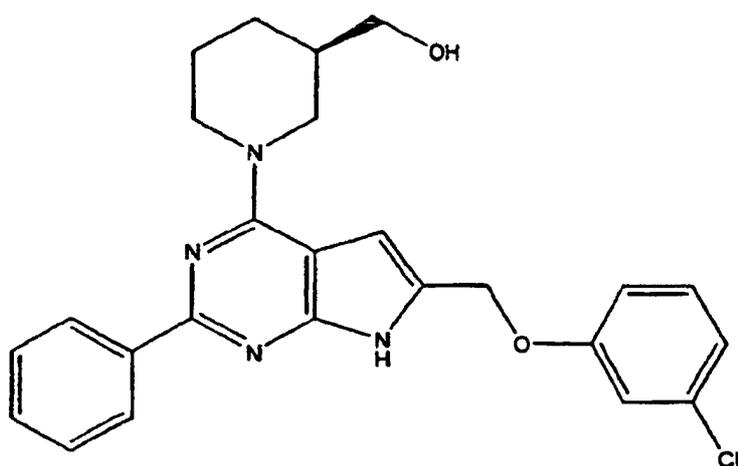


(Verbindung 1718)

[0408] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0409] In einer anderen Ausführungsform der Verbindung hat die Verbindung die Struktur:



[0410] Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer beliebigen der vorstehend erwähnten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem  $A_3$ -Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten.

[0411] In einer Ausführungsform ist der Patient ein Säuger.

[0412] In einer anderen Ausführungsform ist der Säuger ein Mensch.

[0413] In einer anderen Ausführungsform steht der  $A_3$ -Adenosinrezeptor mit einer Störung des Zentralnerven-

systems, kardiovaskulärer Störung, Asthma, Überempfindlichkeit, Rhinitis, Heuschnupfen, Serumkrankheit, allergischer Vaskulitis, atopischer Dermatitis, Dermatitis, Psoriasis, Ekzem, idiopathischer pulmonärer Fibrose, eosinophiler Cholecystitis, chronischer Atemwegsinfektion, hypereosinophilen Syndromen, eosinophiler Gastroenteritis, Ödem, Urtikaria, eosinophiler Myokarditis, episodischem Angioödem mit Eosinophilie, entzündlicher Erkrankung des Darms, Colitis ulcerosa, allergischer Granulomatose, Karzinomatose, eosinophilem Granulom, familiärer Histiozytose, Bluthochdruck, Mastzellendegranulation, Tumor, kardialer Hypoxie, zerebraler Ischämie, Diurese, Nierenversagen, neurologischer Störung, mentaler Störung, kognitiver Störung, myokardialer Ischämie, Bronchokonstriktion, Arthritis, Autoimmunerkrankung, Morbus Crohn, Graves-Krankheit, Diabetes, multipler Sklerose, Anämie, Psoriasis, Fertilitätsstörungen, Lupus erythematoses, Reperfusionsschaden, Gehirnarterioldurchmesser, Freisetzung von allergischen Mediatoren, Sklerodermie, Schlaganfall, globaler Ischämie, Störung des Zentralnervensystems, kardiovaskulärer Störung, Nierenstörung, entzündlichen Störungen, gastrointestinaler Störung, Störung des Auges, allergischer Störung, Störung der Atemwege oder Störung des Immunsystems in Verbindung.

**[0414]** Krankheiten, die mit Adenosin-A<sub>1</sub>-, -A<sub>2a</sub>-, -A<sub>2b</sub>- und -A<sub>3</sub>-Rezeptoren in Verbindung stehen, sind in WO 99/06053 und WO-09822465, WO-09705138, WO-09511681, WO-09733879, JP-09291089, PCT/US98/16053 und dem U.S.-Patent Nr. 5,516,894 offenbart, deren gesamter Inhalt hier unter Bezugnahme vollständig aufgenommen ist.

**[0415]** Diese Erfindung stellt auch eine wasserlösliche Prodrug einer beliebigen der vorstehend erwähnten Verbindungen bereit, wobei die wasserlösliche Prodrug in vivo zu einem wirksamen Arzneistoff, der den A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptor selektiv hemmt, metabolisiert wird.

**[0416]** In einer Ausführungsform der Prodrug wird die Prodrug durch Esterase-katalysierte Hydrolyse in vivo metabolisiert.

**[0417]** Diese Erfindung stellt auch ein Arzneimittel, umfassend die Prodrug und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, bereit.

**[0418]** Diese Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro bereit, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit einer beliebigen der vorstehend erwähnten Verbindungen umfasst.

**[0419]** In einer Ausführungsform des Verfahrens ist die Verbindung ein Antagonist des A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptors.

**[0420]** In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine ophthalmische Formulierung.

**[0421]** In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung.

**[0422]** In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine systemische Formulierung.

**[0423]** Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer beliebigen der vorstehend erwähnten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer gastrointestinalen Störung in einem Patienten.

**[0424]** In einer Ausführungsform ist die Störung Diarrhöe.

**[0425]** In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

**[0426]** In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptoren.

**[0427]** Diese Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer wirksamen Menge einer beliebigen der vorstehend erwähnten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen der Atemwege in einem Patienten.

**[0428]** In einer Ausführungsform ist die Störung Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, allergische Rhinitis oder eine Störung der oberen Atemwege.

- [0429] In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.
- [0430] In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptoren.
- [0431] Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wirksamen Menge einer beliebigen der vorstehend erwähnten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schädigungen am Auge eines Patienten.
- [0432] In einer Ausführungsform umfasst die Schädigung eine Schädigung der Netzhaut oder der Sehnervpapille.
- [0433] In einer anderen Ausführungsform ist die Schädigung akut oder chronisch.
- [0434] In einer anderen Ausführungsform ist die Schädigung das Ergebnis eines Glaukoms, eines Ödems, das Ergebnis von Ischämie, Hypoxie oder das eines Traumas.
- [0435] In einer anderen Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.
- [0436] In einer anderen Ausführungsform ist die Verbindung ein Antagonist von A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptoren.
- [0437] Diese Erfindung stellt auch ein Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer beliebigen der vorstehend erwähnten Verbindungen und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, bereit.
- [0438] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels bewirkt die therapeutisch wirksame Menge die Behandlung einer Störung der Atemwege oder einer gastrointestinalen Störung.
- [0439] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist die gastrointestinale Störung Diarrhöe.
- [0440] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist die Störung der Atemwege Asthma, allergische Rhinitis oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung.
- [0441] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine ophthalmische Formulierung.
- [0442] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung.
- [0443] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine systemische Formulierung.
- [0444] In einer anderen Ausführungsform des Arzneimittels ist das Arzneimittel eine chirurgische Irrigationslösung.
- [0445] Diese Erfindung stellt auch ein abgepacktes Arzneimittel zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten bereit, umfassend: (a) einen Behälter, der eine therapeutisch wirksame Menge einer beliebigen der vorstehend erwähnten Verbindungen enthält; und (b) Anweisungen zur Verwendung der Verbindung zur Behandlung der Krankheit in einem Patienten.
- [0446] Die Verbindungen dieser Erfindung können durch die Schemata I–IX hergestellt werden.
- [0447] Wie hier verwendet, bedeutet "eine Verbindung ist A<sub>3</sub>-selektiv", dass eine Verbindung eine mindestens zehnmal höhere Bindungskonstante zum Adenosin-A<sub>3</sub>-Rezeptor als zu Adenosin A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> oder A<sub>2b</sub> aufweist.
- [0448] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht, die sie in keiner Weise weiter einschränken sollen. Der Inhalt aller Dokumente, anhängigen Patentanmeldungen und veröffentlichten Patentanmeldungen, die überall in dieser Anmeldung zitiert wurden, einschließlich der, auf die im Hintergrundabschnitt Bezug genommen wurde, sind hier durch Bezugnahme aufgenommen. Es ist selbstverständlich, dass die überall in den Beispielen verwendeten Modelle anerkannte Modelle sind, und dass die Demonstration der Wirksamkeit in diesen Modellen auf eine Wirksamkeit in Menschen schließen lässt.

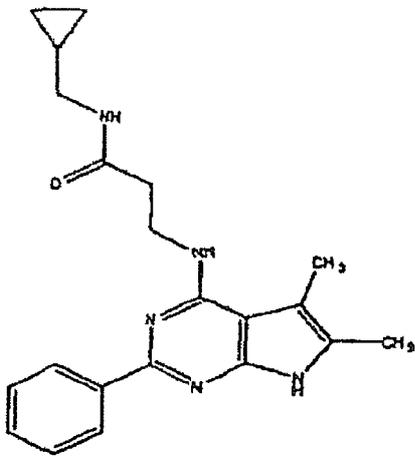
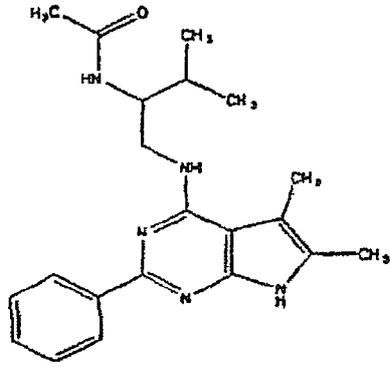
**[0449]** Ein Fachmann weiß, dass der Stoffwechsel der hier offenbarten Verbindungen in einem Patienten bestimmte biologisch wirksame Metaboliten, die als Arzneistoffe dienen können, erzeugt.

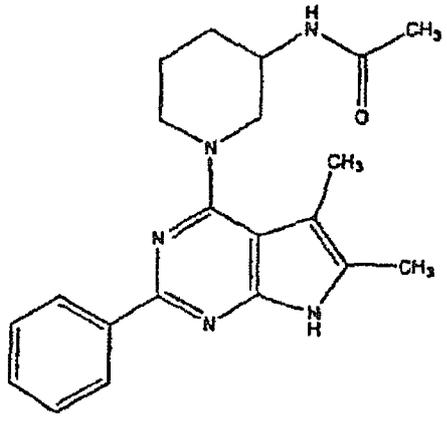
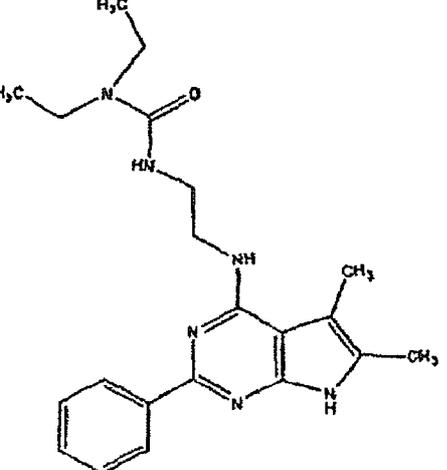
**[0450]** Diese Erfindung wird durch die nachfolgenden experimentellen Einzelheiten besser verstanden. Für einen Fachmann ist jedoch leicht ersichtlich, dass die speziellen Verfahren und diskutierten Ergebnisse nur zur Veranschaulichung der Erfindung dienen, wie es in den nachfolgenden Ansprüchen ausführlicher beschrieben wird.

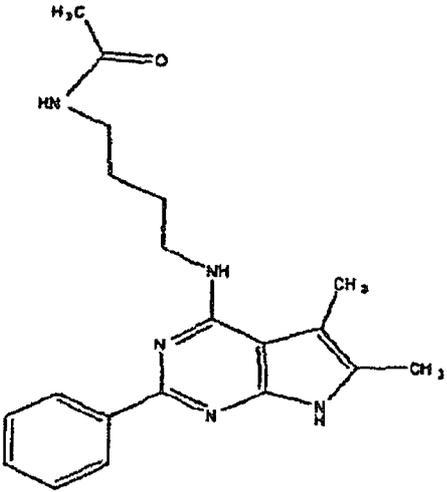
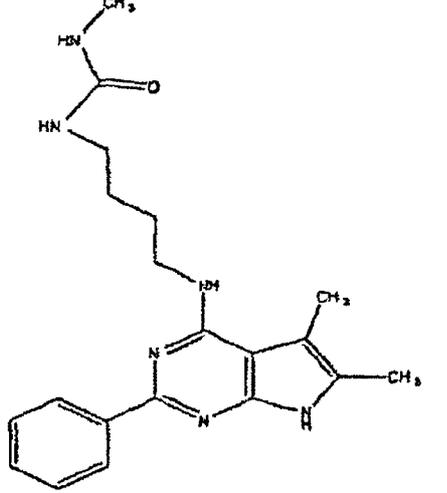
#### Beispiel 24: Experimentelles des Adenosin-A<sub>3</sub>-Antagonisten

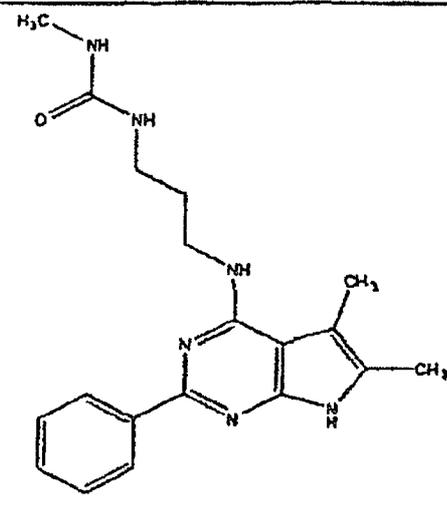
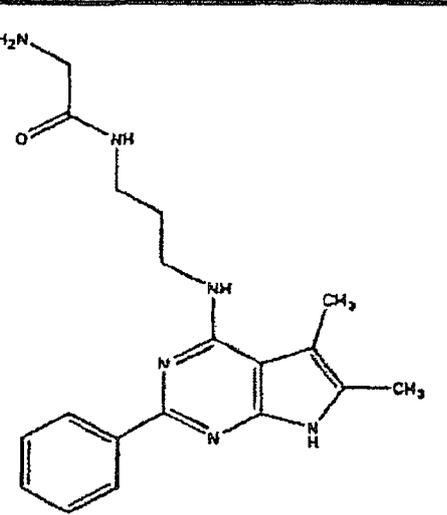
- Verbindung 1700 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 366,1 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1710 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 381,1 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1316 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 353,2 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1703 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 357,1 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1719 (Tabelle 17 nachstehend): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,75 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 8,32 (m, 2H).  
 Verbindung 1704 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 367,0 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1706 (Tabelle 17 nachstehend): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (m, 2H), 1,60–2,40 (m, 4H), 4,53 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 5,70 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,50 (m, 3H), 8,40 (m, 2H), 10,83 (br s, 1H).  
 Verbindung 1707 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 347,0 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1708 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 399,0 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1709 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 385,9 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1710 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 434,0 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1711 (Tabelle 17 nachstehend): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,95 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 4,23–4,31 (m, 2H), 4,53 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,45–7,48 (m, 3H), 7,83–8,42 (m, 2H), 9,70 (br s, 1H); MS (ES): 281,1 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1712 (Tabelle 17 nachstehend): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,02 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 5,09 (2, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,90–7,04 (br s, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 8,2 Hz), 7,40 (m, 3H), 7,50–7,80 (br s, 1H), 8,33 (m, 2H); MS (ES): 445,1 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1713 (Tabelle 17 nachstehend): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65–1,80 (m, 7H), 1,88–2,00 (m, 1H), 2,10–2,40 (m, 1H), 2,70–3,05 (m, 3H), 3,09–3,14 (m, 2H), 3,16–3,38 (m, 1H), 3,45 (d, 1H, J = 14 Hz), 3,53–3,60 (m, 2H), 3,84–3,92 (m, 2H), 3,97 (d, 1H, J = 14 Hz), 5,55 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 6,17 (s, 1H), 6,55–6,59 (m, 2H), 6,64–6,71 (m, 1H), 7,11–7,19 (m, 2H), 7,43–7,46 (m, 3H), 8,38–8,42 (m, 2H); MS (ES): 484,0 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1714 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 471,0 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1715 (Tabelle 17 nachstehend): MS (ES): 505,0 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1716 (Tabelle 17 nachstehend): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,65 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,49 (br d, 2H, J = 6,2 Hz), 2,64 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,06 (2, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H, J = 8,1 Hz), 7,39 (m, 3H), 8,32 (m, 2H); MS (ES): 477,1 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1717 (Tabelle 17 nachstehend): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,69 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,42 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 2,72 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H, J = 10,6, 7,0 Hz), 5,14 (2, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (m, 3H), 8,35 (m, 2H); MS (ES): 462,2 (M<sup>+</sup> + 1).  
 Verbindung 1718 (Tabelle 17 nachstehend): <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,40–2,00 (m, 5H), 3,52 (d, 2H, 7,6 Hz), 3,80–4,00 (m, 1H), 4,00–4,20 (m, 3H), 4,50 (m, 2H), 6,36–6,50 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,84–6,92 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,30–7,45 (m, 3H), 8,24 (d, 2H, J = 9,8 Hz); MS (ES): 449,0 (M<sup>+</sup> + 1).

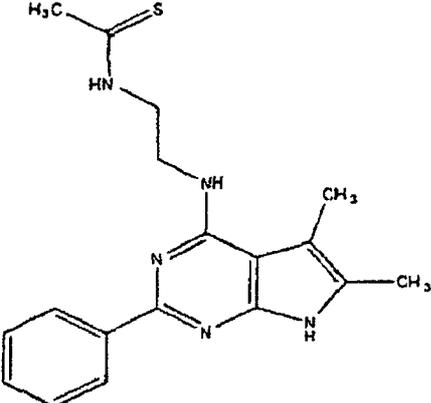
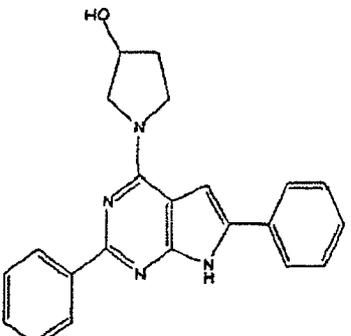
TABELLE 17: Adenosin-A<sub>3</sub>-Rezeptor-selektive Verbindungen

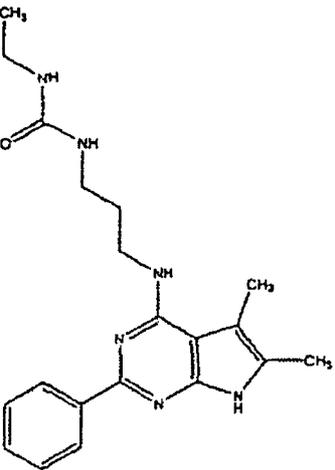
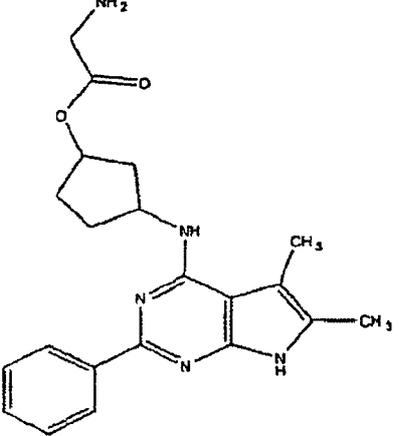
Verbindung	Struktur	Ki-A1	Ki-A2a	Ki-A2b	Ki-A3
L202 Referenz					*
L700					*

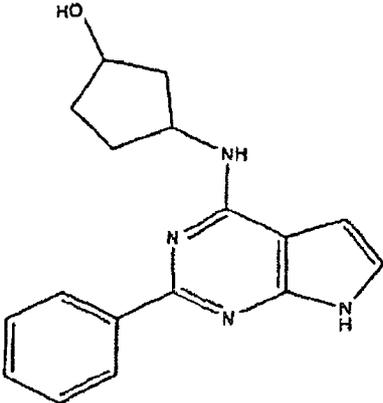
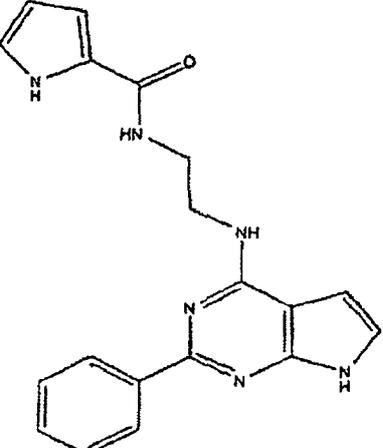
1309 Ref.	 <chem>CC(=O)Nc1cccnc1N2C=NC3=C(C)C(=C(C)N3)N2c4ccccc4</chem>				*
1701	 <chem>CCN(CC)C(=O)NCCNc1nc2nc3c(nc2n1)C(C)=C(C)3c4ccccc4</chem>				*

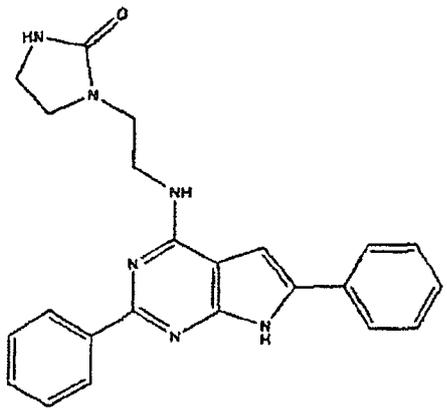
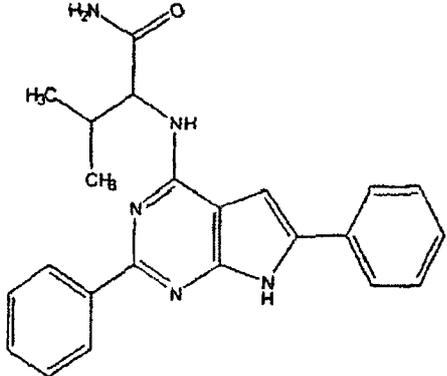
1311 Ref.	 <p>Chemical structure of a benzimidazole derivative. The benzimidazole ring system is substituted with a phenyl group at position 2, methyl groups at positions 4 and 5, and a 4-(acetamido)butyl group at position 6. The acetamido group is shown as a carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (NH) which is further bonded to a four-carbon alkyl chain.</p>				*
1312 Ref.	 <p>Chemical structure of a benzimidazole derivative, identical to the one in entry 1311. It features a benzimidazole core with a phenyl group at position 2, methyl groups at positions 4 and 5, and a 4-(acetamido)butyl group at position 6.</p>				*

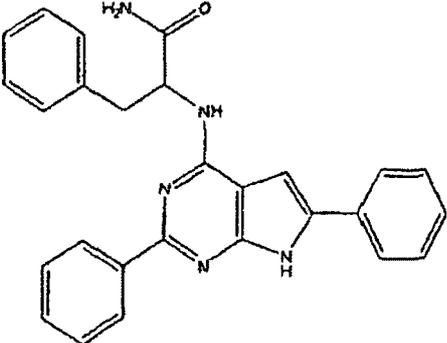
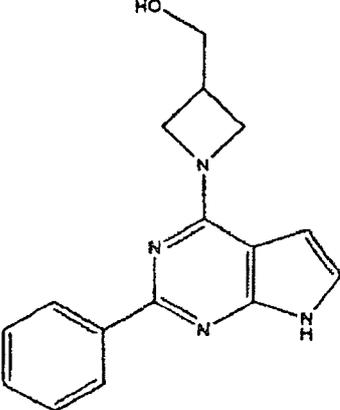
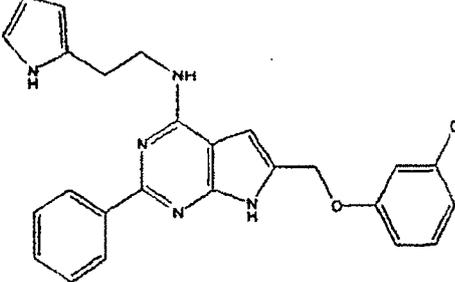
1310 Ref.	 <chem>CNC(=O)NCCCNc1nc2c(ncn2C)c3ccccc13</chem>				★
1316 Ref.	 <chem>NCCCNc1nc2c(ncn2C)c3ccccc13</chem>				★

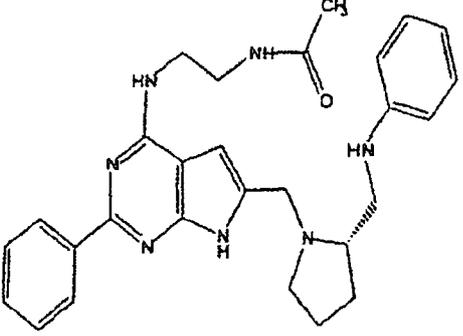
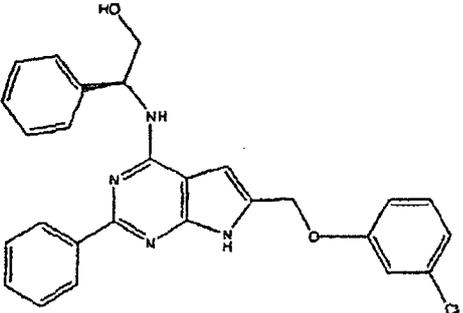
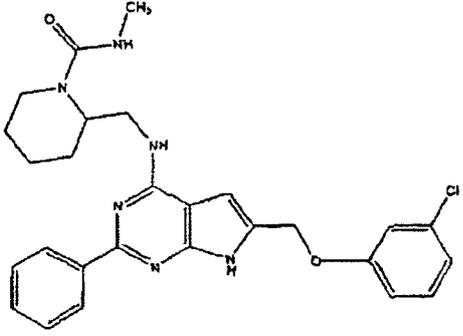
1702	 <chem>CC(=S)NCCNc1nc2c(c1)c(C)c(C)n2c3ccccc3</chem>				*
1703	 <chem>Oc1ccncc1Nc2nc3c(c2)c(C4=CC=CC=C4)n(C5=CC=CC=C5)c3</chem>				*

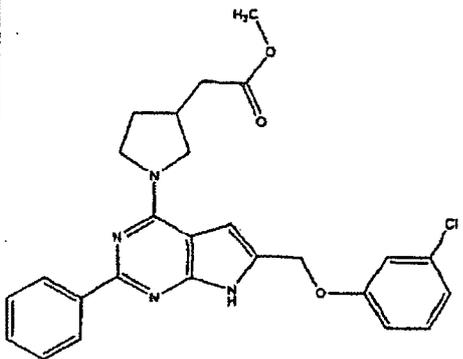
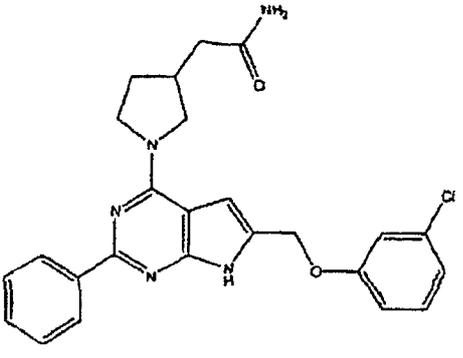
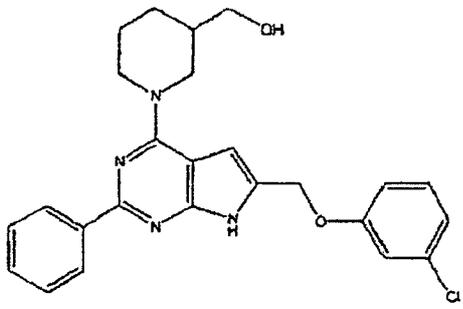
1704	 <chem>CCCCNC(=O)Nc1nc2c(c1)c(C)c(C)n2c3ccccc3</chem>				*
1705	 <chem>CCCCNC(=O)OC1CCCN1c1nc2c(c1)c(C)c(C)n2c3ccccc3</chem>				*

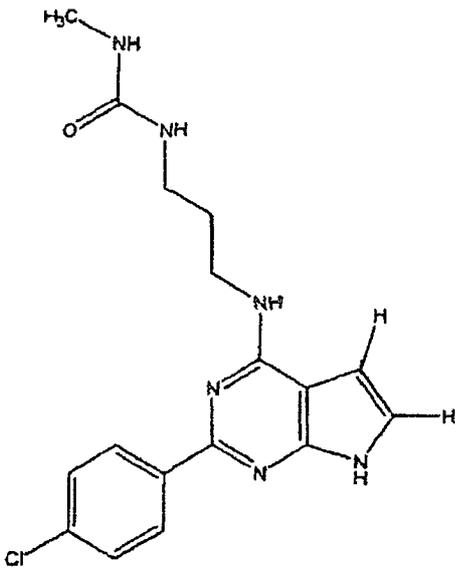
1706	 <p>Chemical structure of 1-(4-hydroxycyclopentyl)amino-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine. It features a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core with a phenyl group at position 2 and a 4-hydroxycyclopentylamino group at position 1.</p>				*
1707	 <p>Chemical structure of 1-(2-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)ethyl)amino-3-indolecarboxamide. It features a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core with a phenyl group at position 2 and a 2-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)ethylamino group at position 1, which is further substituted with a 3-indolecarboxamide group.</p>				*

1708	 <chem>O=C1CCN1CCNC2=NC3=C(N2)C=NC=C3c4ccccc4</chem>				*
1709	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)NC2=NC3=C(N2)C=NC=C3c4ccccc4</chem>				*

1710	 <chem>O=C(NCc1ccccc1)Nc2nc3ccccc3n2c4ccccc4</chem>				*
1711	 <chem>OCc1cnc2c(c1)nc3ccccc3n2CO</chem>				*
1712	 <chem>Clc1ccc(OCC2C=NC3=C2N=C(NCC4C=CN4)C3)cc1</chem>				*

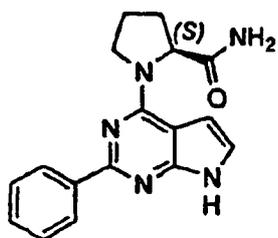
1713					*
1714					*
1715					*

1716	 <chem>COC(=O)CCN1CCCN1c2nc3c(ncn3c2)COC4=CC=C(Cl)C=C4</chem>				*
1717	 <chem>NC(=O)CCN1CCCN1c2nc3c(ncn3c2)COC4=CC=C(Cl)C=C4</chem>				*
1718	 <chem>OCCN1CCN(C1)c2nc3c(ncn3c2)COC4=CC=C(Cl)C=C4</chem>				*

1719					*
------	---	--	--	--	---

\* mindestens 10-mal selektiver als drei andere Subtypen

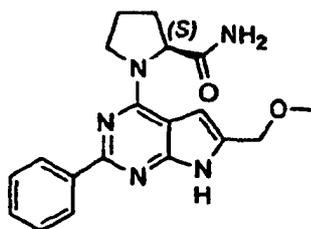
[0451] Diese Erfindung stellt auch eine Verbindung mit der Struktur:



1506

bereit.

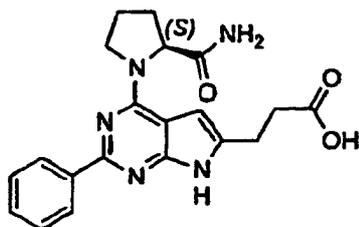
[0452] Diese Erfindung stellt ferner eine Verbindung mit der Struktur:



1507

bereit.

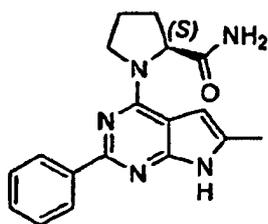
[0453] Diese Erfindung stellt ferner eine Verbindung mit der Struktur:



1509

bereit.

[0454] Diese Erfindung stellt ferner eine Verbindung mit der Struktur:



1512

bereit.

[0455] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung 1506, 1507, 1509 oder 1512 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten.

[0456] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die vorstehende Verwendung bereit, wobei der Patient ein Säuger ist.

[0457] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die vorstehende Verwendung bereit, wobei der Säuger ein Mensch ist.

[0458] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die vorstehende Verwendung bereit, wobei der A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor mit kognitiver Erkrankung, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, respiratorischen Epithelien, Transmitterabgabe, Sedierung, Vasokonstriktion, Bradykardie, negativer kardialer Inotropie und Dromotropie, Bronchokonstriktion, Neutrophilen-Chemotaxis, Refluxzustand oder ulzerösem Zustand in Verbindung steht.

[0459] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung eine wasserlösliche Prodrug der Verbindung 1506, 1507, 1509 oder 1512 bereit, wobei die wasserlösliche Prodrug in vivo metabolisiert wird, wobei ein wirksamer Arzneistoff, der den A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor selektiv hemmt, erzeugt wird.

[0460] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung eine Prodrug bereit, wobei die Prodrug durch Esterase-katalysierte Hydrolyse in vivo metabolisiert wird.

[0461] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel, umfassend die vorstehende Prodrug und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, bereit.

[0462] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro bereit, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit der Verbindung 1506, 1507, 1509 oder 1512 umfasst.

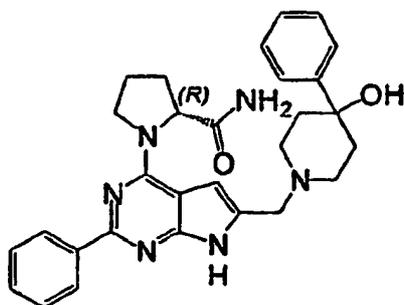
[0463] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung das vorstehende Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro bereit, wobei die Verbindung ein Antagonist des A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors ist.

- [0464]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung das vorstehende Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro bereit, wobei die Zelle eine menschliche Zelle ist.
- [0465]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung das vorstehende Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors in einer menschlichen Zelle in vitro bereit, wobei die Verbindung ein Antagonist von A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptoren ist.
- [0466]** In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung eines Antagonisten von A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptoren für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten, wobei die Krankheit Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, allergische Rhinitis oder eine Störung der oberen Atemwege ist.
- [0467]** In einer weiteren Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.
- [0468]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung eine Kombinationstherapie gegen Asthma bereit, umfassend die Verbindung 1506, 1507, 1509 oder 1512 und ein Steroid, einen  $\beta$ 2-Agonisten, ein Glucocorticoid, einen Lukotrienantagonisten oder einen anticholinergen Agonisten.
- [0469]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung 1506, 1507, 1509 oder 1512 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, bereit.
- [0470]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung einer Störung der Atemwege mit der Verbindung 1506, 1507, 1509 oder 1512 bereit, wobei die Störung der Atemwege Asthma, allergische Rhinitis oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist.
- [0471]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung das (die) vorstehende(n) Arzneimittel bereit, wobei das Arzneimittel eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung ist.
- [0472]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung das (die) vorstehende(n) Arzneimittel bereit, wobei das Arzneimittel eine systemische Formulierung ist.
- [0473]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung das (die) vorstehende(n) Arzneimittel bereit, wobei das Arzneimittel eine chirurgische Irrigationslösung ist.
- [0474]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein abgepacktes Arzneimittel zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten bereit, umfassend:
- (a) einen Behälter, der eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung 1506, 1507, 1509 oder 1512 enthält; und
  - (b) Anweisungen zur Verwendung der Verbindung zur Behandlung der Krankheit in einem Patienten.
- [0475]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein pharmazeutisch verträgliches Salz der Verbindung 1506, 1507, 1509 oder 1512 bereit.
- [0476]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung das vorstehende pharmazeutisch verträgliche Salz bereit, wobei das pharmazeutisch verträgliche Salz der Verbindung 1509 ein Kation, ausgewählt aus Natrium, Calcium und Ammonium, enthält.
- [0477]** In noch einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung der vorstehend erwähnten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, die mit einem A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor in Verbindung steht, in einem Patienten, wobei der A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor mit Herzdekompensation in Verbindung steht.

#### Veranschaulichung

Referenzbeispiel 21: Synthese des 1-[6-(4-Hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl-methyl)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-2-carbonsäureamids (1505)

- [0478]** Die Verbindung 1505 wurde auf ähnliche Art und Weise wie die von Beispiel 17 unter Verwendung des Syntheschemas IX mit L-Prolinamid und 4-Phenylpiperidin-4-ol hergestellt, wobei



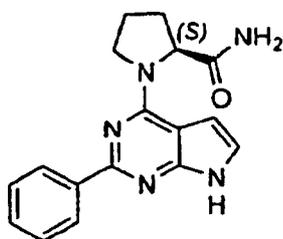
1505

erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,53 (s, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,84–2,30 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,88 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,66 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 4,73 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,12–7,50 (m, 10H), 8,35 (m, 2H), 11,6 (br s, 1H); MS (ES): 305,1 ( $M^+ + 1$ ); Smp. = 234–235°C.

Beispiel 22: Synthese des [N-(2-Phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-(L)-prolinamids (1506)

[0479] Die Verbindung 1506 wurde unter Verwendung des Syntheschemas VII mit L-Prolinamid hergestellt, wobei



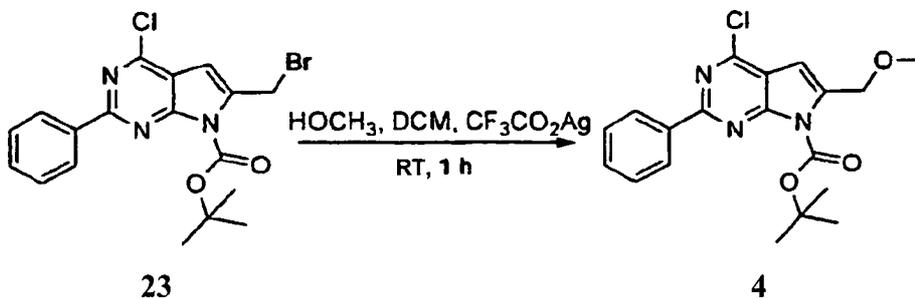
1506

erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,05 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,70 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,58 (br s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 7,15 (d, 1H,  $J = 3,4$  Hz), 7,40 (m, 3H), 7,50 (br s, 1H), 8,40 (m, 2H), 11,6 (br s, 1H); MS (ES): 308,3 ( $M^+ + 1$ ); Smp. = 236–238°C.

Beispiel 23: Synthese des [N-(2-Phenyl-6-methoxymethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-(L)-prolinamids (1507)

[0480] Die Verbindung 1507 wurde unter Verwendung der Vorstufenverbindung 23 von Syntheschema IX hergestellt, wobei

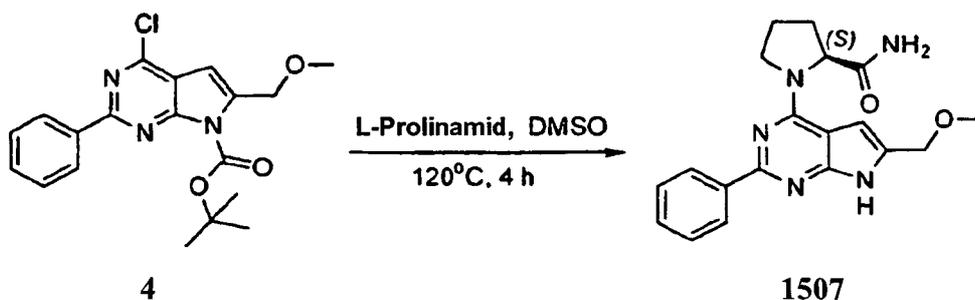


23

4

erhalten wurde.

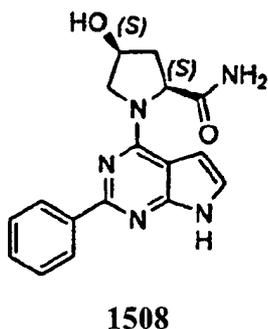
[0481] Das Bromid 23 (4,23 g, 10 mmol) wird in wasserfreiem Methanol (60 ml) und DCM (120 ml) gelöst und unter  $\text{N}_2$  bei RT 1 h mit  $\text{AgO}_2\text{CCF}_3$  behandelt. Der Feststoff wird durch Filtrieren entfernt und mit DCM ( $2 \times 20$  ml) gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird erneut in DCM (80 ml) gelöst. Die so erhaltene Lösung wird dann mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich 3,71 g (4, 99%) eines grauweißen Feststoffs ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,75 (s, 9H), 3,51 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 8,52 (m, 2H).



**[0482]** Das Arylchlorid 4 (2,448 g, 6,55 mmol), DMSO (15 ml), L-Prolinamid (4,0 g, 35,0 mmol) und  $\text{NaHCO}_3$  (2,9 g) werden vereinigt und unter Stickstoff auf  $120^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach 4 h wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (60 ml) verdünnt. Die so erhaltene Aufschlämmung wird mit DCM extrahiert ( $10\times$ ). Die vereinigten organischen Schichten werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich 2,48 g eines braunen Feststoffs ergeben. Das reine Produkt (1,86 g, 81%) wird nach einer Flashsäulenchromatographie als weißer Feststoff erhalten. Weiße Kristalle werden aus THF/Hexan gewonnen. Smp. =  $213\text{--}215^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,15 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,08 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 5,49 (br s, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,42 (m, 3H), 8,38 (m, 2H), 9,78 (br s, 1H); MS (ES): 352,2 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Referenzbeispiel 24: Synthese des 4-Hydroxy-1-(2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-2-carbonsäureamids (1508)

**[0483]** Die Verbindung 1508 wurde durch das Syntheschema VII unter Verwendung von cis-Hydroxyprolinamid erhalten, wobei

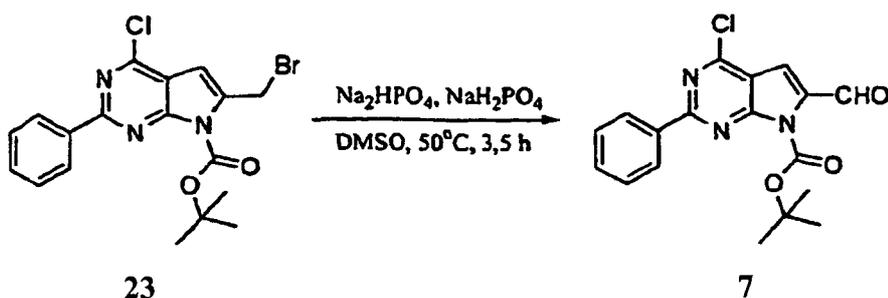


erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,90 (m, 1H), 3,85 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz), 4,08 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,67 (dd, 1H,  $J = 8,8, 4,0$  Hz), 5,30 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 11,65 (br s, 1H); MS (ES): 324,2 ( $\text{M}^+ + 1$ ); Smp. =  $268\text{--}271^{\circ}\text{C}$ .

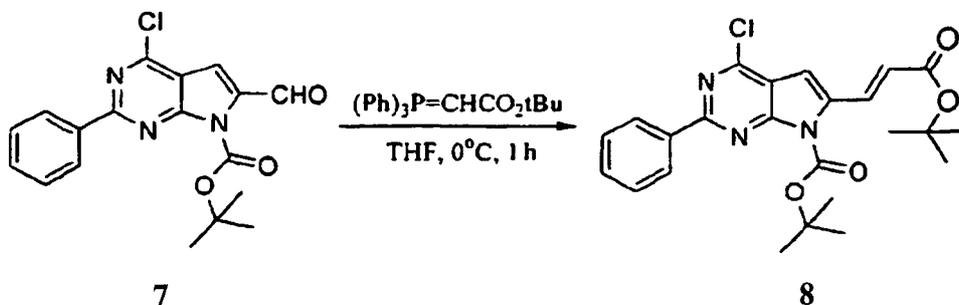
Beispiel 25: Synthese der 3-[4-((S)-2-Carbamoylpyrrolidin-1-yl)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]propionsäure (1509)

**[0484]** Die Verbindung 1509 wurde unter Verwendung der Vorstufenverbindung 23 von Syntheschema IX erhalten, wobei

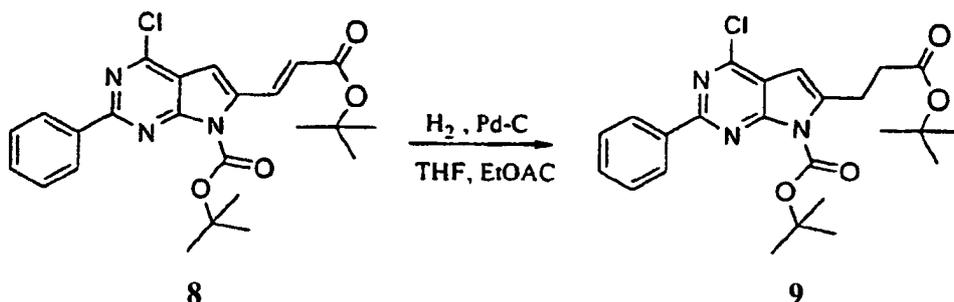


erhalten wurde.

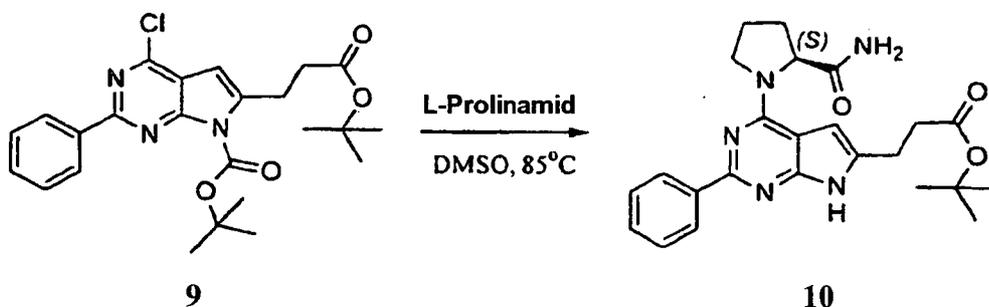
[0485] Das tert-Butoxycarbonyl-geschützte Arylbromid 23 (4,0 g, 9,5 mmol), trockenes DMSO (25 ml),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (454 mg, 3,79 mmol) und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (1,62 g, 11,4 mmol) wurden vereinigt und unter Argon ungefähr 3,5 h auf 50°C erwärmt. Das Gemisch wurde dann in Wasser (200 ml) gegossen und mit drei Portionen je 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gründlich gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich ein gelber Feststoff ergab, der durch Verreiben mit Ethanol gereinigt wurde, wobei sich 1,55 g eines blassgelben Feststoffs (7) ergaben. Die Mutterlauge wurde durch eine Flashchromatographie (10% EtOAc in Hexan) gereinigt, wobei sich zusätzliche 454 mg (60%) ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,77 (s, 9H), 7,25 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 8,52 (m, 2H), 10,39 (s, 1H); Smp. = 156°C (Zers.).



[0486] Der Aldehyd 7 (600 mg, 1,7 mmol) wurde in trockenem THF (20 ml) gelöst und unter Argon auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von (tert-Butoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (694 mg, 1,8 mmol) in 10 ml trockenem THF wurde bei 0°C mit einer Kanüle tropfenweise zugegeben. Nach 3 h wurde das Gemisch konzentriert und durch Verreiben mit Ethanol gereinigt, wobei sich 565 mg (73%) eines weißen Feststoffs (8) ergaben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,58 (s, 9H), 1,79 (s, 9H), 6,46 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 8,09 (d, 1H), 8,56 (m, 2H).

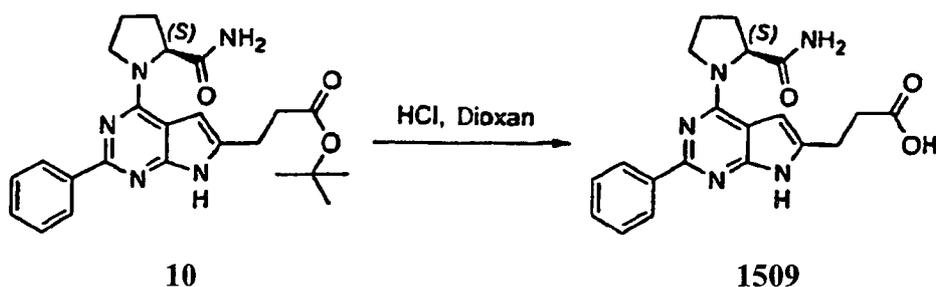


[0487] Eine Lösung von Verbindung 8 (565 mg 1,2 mmol) in 5 ml THF wurde mit EtOAc auf 100 ml verdünnt. Nach der Zugabe von 600 mg Katalysator (5 Gew.-% Pd, 50%  $\text{H}_2\text{O}$ ) und Spülen mit Argon wurde das Gemisch unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 8 h wurde das Gemisch filtriert, konzentriert und mit einer Flashchromatographie (10% EtOAc in Hexan) gereinigt, wobei 200 mg (35%) 9 als klares Öl isoliert wurden, das beim Stehenlassen kristallisierte.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (s, 9H), 1,75 (s, 9H), 2,65 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,51 (m, 2H).



[0488] Das Arylchlorid 9 (200 mg, 0,44 mmol), DMSO (10 ml) und L-Prolinamid (440 mg, 4,4 mmol) wurden vereinigt und unter Argon auf 85°C erwärmt. Nach 14 Stunden wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3×) gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (3×) und Salzlösung gründlich gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich 10 als gelber Film

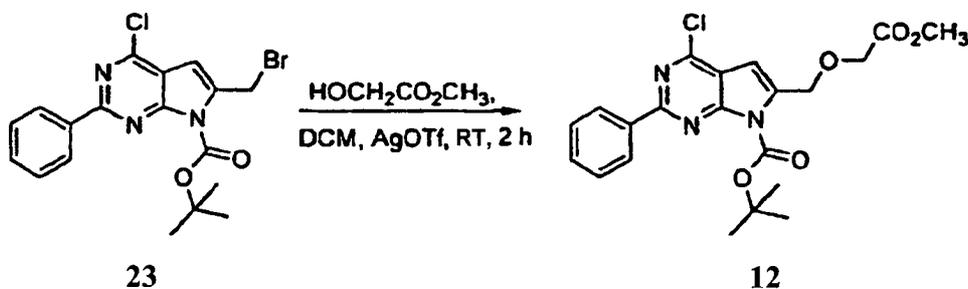
ergab, der durch eine Flashchromatographie (2,5% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt wurde, 185 mg (97%); MS (ES): 435,8 (M<sup>+</sup> + 1).



**[0489]** Der Ester 10 (30 mg, mmol) in 5 ml Dioxan wurde durch die Zugabe von 0,5 ml konzentrierter HCl hydrolysiert. Nach 3 Stunden wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert und in EtOH/EtOAc umkristallisiert, wobei 1509 als weißer Feststoff (20 mg, 61%) erhalten wurde. MS (ES): 380 (M<sup>+</sup> + 1).

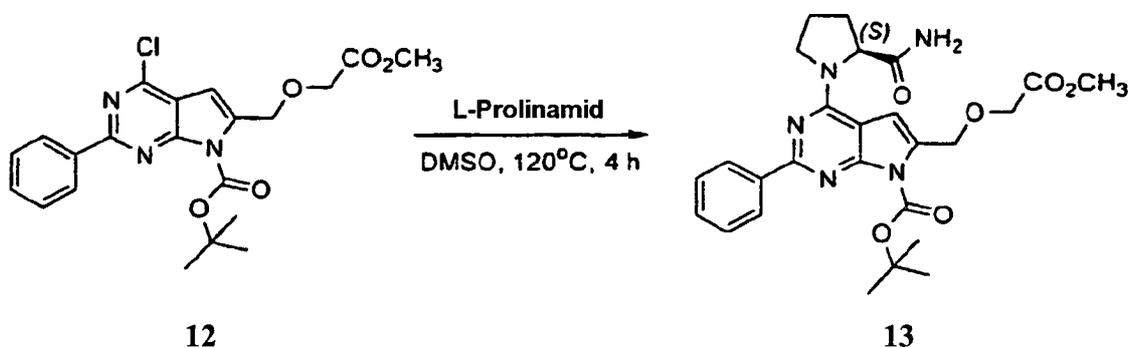
Referenzbeispiel 26: Synthese des [N-(2-Phenyl-6-aminocarbonylmethoxymethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-(L)-prolinamids (1510)

**[0490]** Die Verbindung 1510 wurde unter Verwendung der Vorstufenverbindung 23 von Syntheschema IX erhalten, wobei



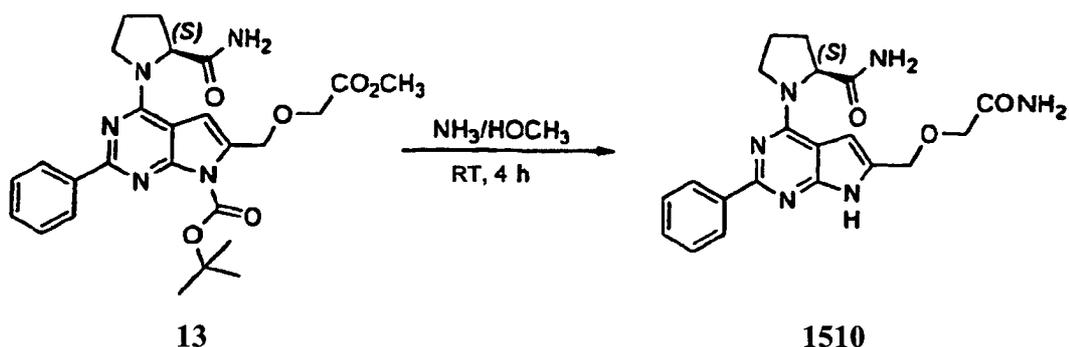
erhalten wurde.

**[0491]** Das Bromid 23 (1,27 g, 3 mmol) und Molekularsieb (5 g) werden in wasserfreiem Methylglycolat (5,8 g, 60 mmol) und DCM (40 ml) gerührt. Die Lösung wird unter N<sub>2</sub> mit AgOTf behandelt, und man läßt sie 3 h rühren. Der Feststoff wird durch Filtrieren entfernt und mit DCM (2 × 20 ml) gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird erneut in DCM (80 ml) gelöst. Die so erhaltene Lösung wird dann mit Wasser, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich 1,35 g (99%) eines grauweißen Feststoffs (12) ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,75 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 8,52 (m, 2H).



**[0492]** Das Arylchlorid 12 (177 mg, 0,41 mmol), DMSO (10 ml), L-Prolinamid (466 mg, 4 mmol) und NaHCO<sub>3</sub> (500 mg) werden vereinigt und unter Stickstoff auf 120°C erwärmt. Nach 4 h wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (60 ml) verdünnt. Die so erhaltene Aufschlämmung wird mit DCM (5 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich ein brauner Feststoff ergibt. Das reine Produkt (154 mg, 92%) wird nach einer Flashsäulenchromatographie als weißer Feststoff (13)

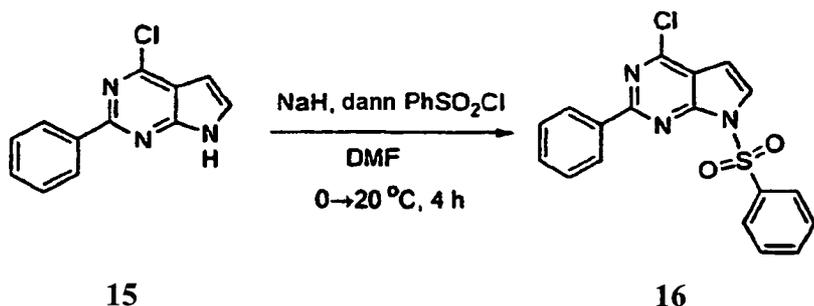
erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,15 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,42 (m, 3H), 8,40 (m, 2H), 10,58 (br s, 1H); MS (ES): 410,1 ( $\text{M}^+ + 1$ ).



**[0493]** Der Methylester 13 (124 mg, 0,3 mmol) wird in  $\text{HOCH}_3$  (15 ml) gelöst. Ammoniak wird 0,5 h durch die Lösung geleitet. Das Reaktionsgemisch wird dann weitere 3 h bei RT gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels werden 111 mg eines weißen Feststoffs (1510, 93%) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,63 (dd, 2H,  $J_1 = 13,8$  Hz,  $J_2 = 19,4$  Hz), 3,87 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 5,96 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,37 (m, 3H), 8,28 (m, 2H), 11,46 (br s, 1H); MS (ES): 394,8 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

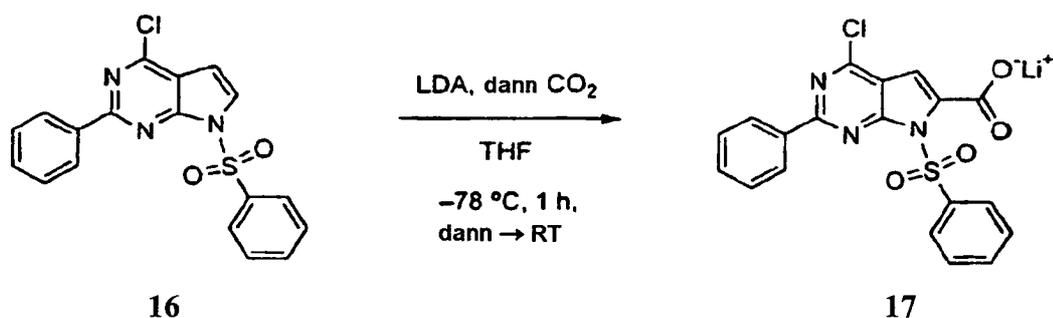
Referenzbeispiel 27: Synthese der [4-(2-Carbamoylpyrrolidin-1-yl)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäure] (1511)

**[0494]** Die Verbindung 1511 wurde unter Verwendung der Vorstufenverbindung 15 von Syntheschema VII hergestellt, wobei

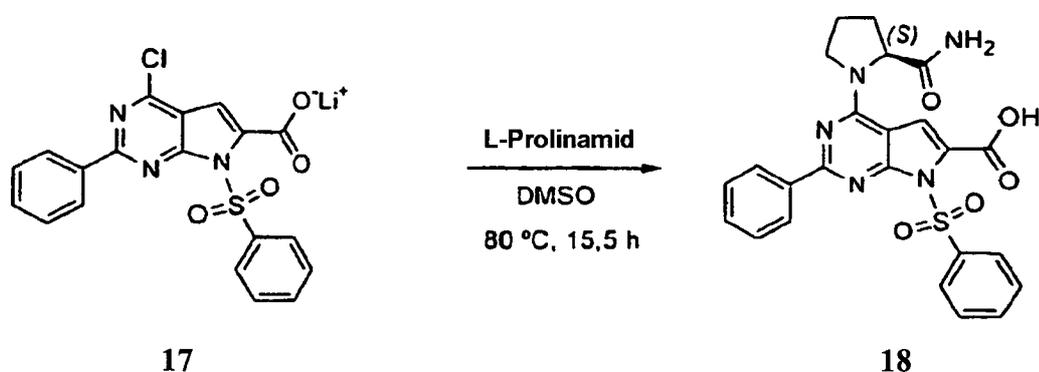


erhalten wurde.

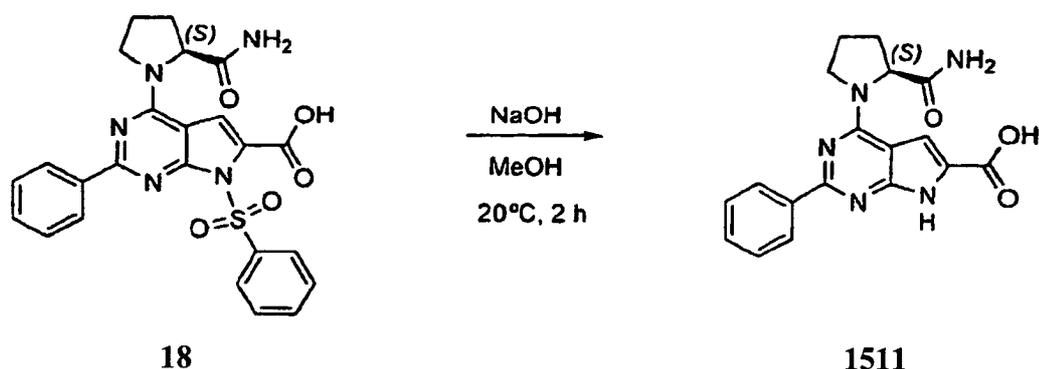
**[0495]** Eine Lösung des Pyrrolopyrimidins 15 (2,00 g, 7,52 mmol) in DMF (10 ml) wird unter Stickstoff während 5 min zu einer Suspension von Natriumhydrid (780 mg einer 60%igen Suspension in Öl, 19,5 mmol) in trockenem DMF (20 ml), die mit einem Eis/Wasserbad gekühlt wurde, gegeben. Nach 15 min wird Benzolsulfonylchlorid (1,2 ml, 9,40 mmol) zugegeben, und anschließend wird das Kühlbad entfernt. Nach 4 h wird das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus Eis und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegossen, der gefällte Feststoff wird abfiltriert und mit Aceton (3) und Methanol (2) verrieben, wobei sich 2,37 g eines beigen Feststoffs ergaben. Dieser Feststoff (16) enthält ungefähr 10 Mol-% DMF (basierend auf der Ausbeute von 83%) und kann im nächsten Schritt verwendet werden; eine reine Probe kann durch eine Chromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Aceton als Elutionsmittel erhalten werden.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,70 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,47–7,68 (m, 6H), 7,76 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 8,24–8,32 (m, 2H), 8,48–8,56 (m, 2H); IR (fest):  $\nu = 3146$   $\text{cm}^{-1}$ , 1585, 1539, 1506, 1450, 1417, 1386, 1370, 1186, 1176, 1154, 1111, 1015, 919, 726, 683, 616, 607; MS (ES): 372/370 ( $\text{MH}^+$ ); Smp. = 226–227°C.



**[0496]** LDA-THF (1,0 ml, 1,5 M Lösung in Cyclohexan, 1,5 mmol) wird zu einer mit Trockeneis/Aceton gekühlten Lösung der N-Sulfonylverbindung 16 (337 mg, 0,911 mmol) in trockenem THF (34 ml) gegeben. Nach 45 min wird Kohlendioxid 5 min in die Lösung eingeleitet, und anschließend wird das Kühlbad entfernt. Wenn die Lösung Umgebungstemperatur erreicht hat, werden die Lösungsmittel abgedampft, wobei sich 398 mg des Salzes 17 ergeben, die 0,5 Äquiv.  $(i\text{Pr})_2\text{NCO}_2\text{Li}$  als gelben Feststoff enthalten. Das Salz wird ohne Reinigung im nächsten Schritt verwendet.  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 6,44$  (s, 1H), 7,50–7,75 (m, 6H), 8,33–8,40 (m, 2H), 8,53 (dd,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, 2H).



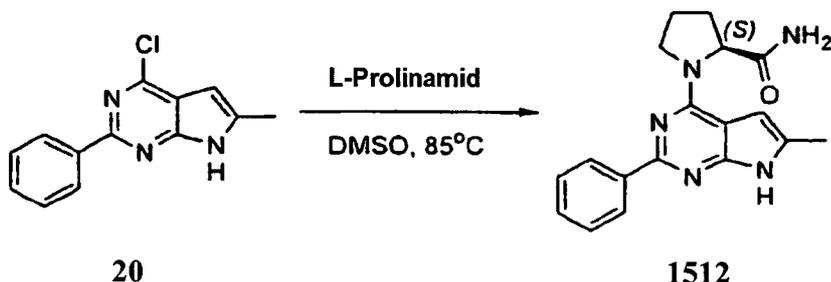
**[0497]** Eine Lösung von dem Lithiumsalz 17 (50 mg) und L-Prolinamid (122 mg, 1,07 mmol) in DMSO (1,5 ml) wird unter Stickstoff 15,5 h auf 80°C erwärmt. 4%ige, wässrige Essigsäure (10 ml) wird zu der gekühlten Lösung gegeben, und das Gemisch wird mit EtOAc ( $5 \times 10$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 4%iger, wässriger Essigsäure (10 ml), Wasser (10 ml) und Salzlösung (10 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Filtrieren und Konzentrieren ergeben 40 mg von 18 als einen gelblichen Feststoff, der ohne Reinigung im nächsten Schritt verwendet wird.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,95$ –2,36 (m, 4H), 3,85–3,95 (m, 1H), 3,95–4,17 (m, 1H), 4,72 (br s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,35–7,45 (m, 3H), 7,45–7,70 (m, 3H), 8,33–8,50 (m, 4H).



**[0498]** Eine Lösung von Natriumhydroxid in Methanol (1,5 ml, 5 M, 7,5 mmol) wird zu einer Lösung des Pyrolopyrimidins 18 (40 mg, 0,081 mmol) in Methanol (2 ml) gegeben. Nach 2 h wird der pH-Wert auf 5 eingestellt, der größte Teil des Methanols wird abgedampft, das Gemisch wird mit EtOAc ( $5 \times 10$  ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten werden mit Salzlösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Filtrieren und Konzentrieren ergeben 24 mg eines blassgelben Feststoffs, der mit Toluol/EtOAc/MeOH verrieben wird, wobei sich 15,6 mg (55%) der Säure 1511 als ein schwach gelblicher Feststoff ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 2,05$ –2,20 (m, 4H), 3,95–4,10 (m, 1H), 4,15–4,25 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,35–7,42 (m, 3H), 8,38–8,45 (m, 2H); IR (fest):  $\nu = 3192\text{ cm}^{-1}, 2964, 2923, 2877, 1682, 1614, 1567, 1531, 1454, 1374, 1352, 1295, 1262, 1190, 974, 754, 700$ ; MS (ES): 352 ( $\text{M}^+ + 1$ ); Smp. = 220°C (Zers.).

Beispiel 28: Synthese des 1-(6-Methyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-(S)-pyrrolidin-2-carbonsäureamids (1512)

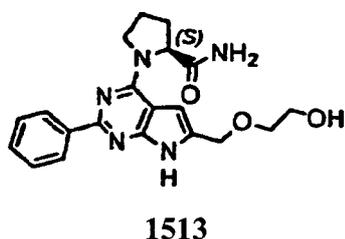
[0499] Die Verbindung 1512 wurde durch die folgenden Schritte hergestellt:



[0500] Das Arylchlorid 20 (3 g, 10,7 mmol), DMSO (50 ml) und (S)-Prolinamid wurden vereinigt und unter Argon auf 85°C erwärmt. Nach dem Rühren über Nacht (14 h) wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und in 800 ml Wasser gegossen. Dieses wurde mit drei Portionen je 200 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden gründlich mit Wasser (3 × 300 ml) und Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, wobei sich ein dunkelbrauner Feststoff ergab. Der Feststoff wurde zweimal aus EtOAc umkristallisiert, wobei sich 1,95 g (57%) eines gelbbraunen Feststoffs (1512) ergaben. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,8–2,2 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,6 (d, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 8,4 (m, 2H), 11,5 (s, 1H); MS (ES): 322 (M<sup>+</sup> + 1).

Referenzbeispiel 29: Synthese des 1-[6-(2-Hydroxyethoxymethyl)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-2-carbonsäureamids (1513)

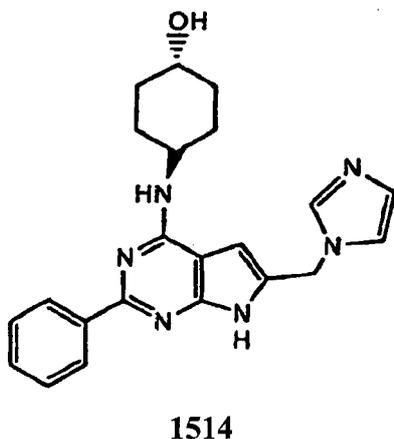
[0501] Die Verbindung 1513 wurde auf ähnliche Art und Weise wie die von Beispiel 17 unter Verwendung des Syntheschemas IX mit L-Prolinamid und Ethan-1,2-diol hergestellt, wobei



erhalten wurde; MS (ES): 382 (M<sup>+</sup> + 1).

Referenzbeispiel 30: Synthese des 4-(6-Imidazol-1-ylmethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)cyclohexanols (1514)

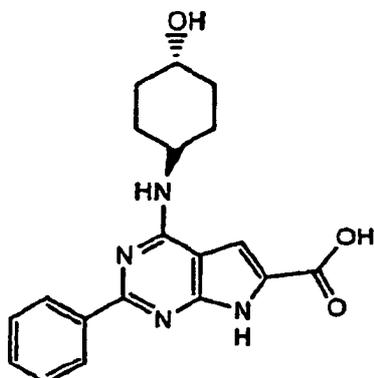
[0502] Die Verbindung 1514 wurde auf ähnliche Art und Weise wie die von Beispiel 17 unter Verwendung des Syntheschemas IX mit N-6-Aminocyclohexanol und Imidazol hergestellt, wobei



erhalten wurde; MS (ES): 389 (M<sup>+</sup> + 1).

Referenzbeispiel 31: Synthese der 4-(4-Hydroxycyclohexylamino)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäure (1515)

[0503] Die Verbindung 1515 wurde auf ähnliche Art und Weise wie die von Beispiel 27 unter Verwendung des Syntheseschemas IX mit N-6-Aminocyclohexanol hergestellt, wobei

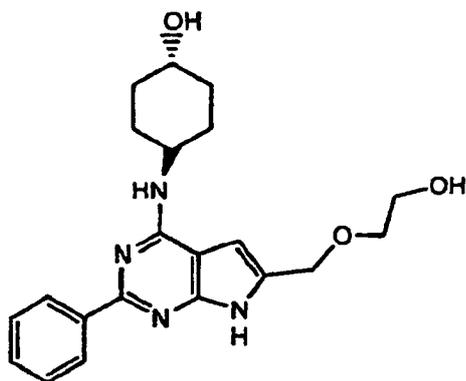


1515

erhalten wurde; MS (ES): 353 ( $M^+ + 1$ ).

Referenzbeispiel 32: Synthese des 4-[6-(2-Hydroxyethoxymethyl)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]cyclohexanols (1516)

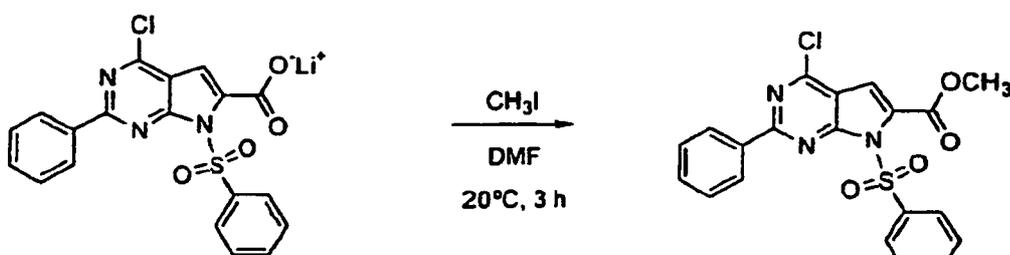
[0504] Die Verbindung 1516 wurde auf ähnliche Art und Weise wie die von Verbindung 1513 unter Verwendung des Syntheseschemas IX mit N-6-Aminocyclohexanol hergestellt, wobei



1516

erhalten wurde; MS (ES): 383 ( $M^+ + 1$ ).

Referenzbeispiel 33: Synthese des 4-(4-Hydroxycyclohexylamino)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäuremethylesters (1517)

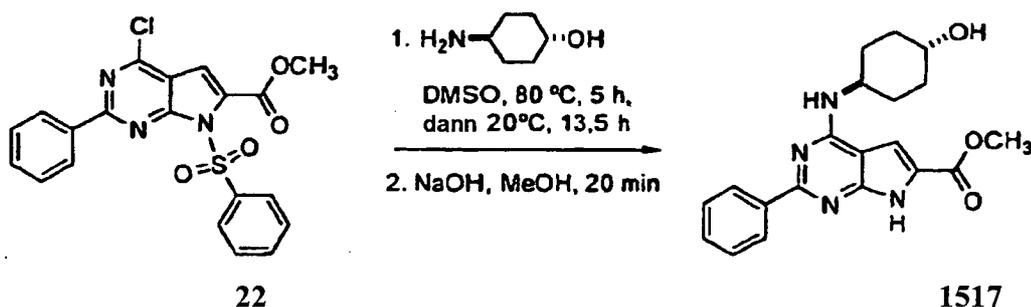


17

22

[0505] Eine Lösung des Lithiumsalzes 17 (0,13 mmol) in trockenem DMF (4 ml) wird bei 20°C unter Argon 3 h mit Methyljodid (0,1 ml, 1,6 mmol) gerührt. Das DMF wird abgedampft, und wässrige Ammoniumchloridlösung wird zugegeben (15 ml). Das Gemisch wird mit EtOAc (3 × 15 ml) extrahiert, und die vereinigten organi-

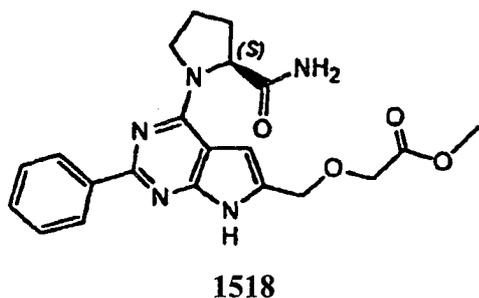
schen Schichten werden mit Wasser (2 × 10 ml) und Salzlösung (10 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Filtrieren und Konzentrieren ergeben 21 mg (38%) des Methylesters 22.



**[0506]** Eine Lösung von dem Methylester 22 (24,5 mg, 0,057 mmol) und 4-trans-Aminocyclohexanol (66 mg, 0,57 mmol) in DMSO (1,5 ml) wird unter Stickstoff 5 h auf 80°C erwärmt, anschließend wird das Erwärmen beendet, und es wird bei 20°C 13,5 h weiter gerührt. 4%ige, wässrige Essigsäure (10 ml) wird zu der gekühlten Lösung gegeben, und das Gemisch wird mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 4%iger, wässriger Essigsäure (10 ml), Wasser (10 ml), 2 N NaOH (10 ml), Wasser (10 ml) und Salzlösung (10 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Eine Lösung von NaOH in MeOH (0,5 ml einer 5 M Lösung, 2,5 mmol) wird bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung des nach dem Filtrieren und Konzentrieren erhaltenen Rohmaterials (das <sup>1</sup>H-NMR zeigt eine etwa 50%ige Entfernung der Benzolsulfonylgruppe) in THF (2 ml) gegeben. Nach 20 min werden Wasser und eine gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (jeweils 5 ml) zugegeben, und das Gemisch wird mit EtOAc (4 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 2 N NaOH (10 ml), Wasser (10 ml) und Salzlösung (10 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Eine Chromatographie des nach dem Filtrieren und Konzentrieren erhaltenen Rohmaterials auf Silicagel unter Eluieren mit Hexan/EtOAc, 1:1–1:2, ergibt 8,6 mg (41%) von 1517 als einen weißen Feststoff, Smp. 225–227°C. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,38–1,62 (m, 4H), 1,95–2,10 (m, 2H), 2,10–2,25 (m, 2H), 3,55–3,70 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,20–4,35 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35–7,47 (m, 3H), 8,35–8,42 (m, 2H); IR (fest): ν = 3352 cm<sup>-1</sup>, 3064, 2935, 2860, 1701, 1605, 1588, 1574, 1534, 1447, 1386, 1333, 1263, 1206, 1164, 1074, 938, 756, 705; MS (ES): 367 (MH<sup>+</sup>).

Referenzbeispiel 34: Synthese des [4-(2-Carbamoylpyrrolidin-1-yl)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methoxy]essigsäuremethylesters (1518)

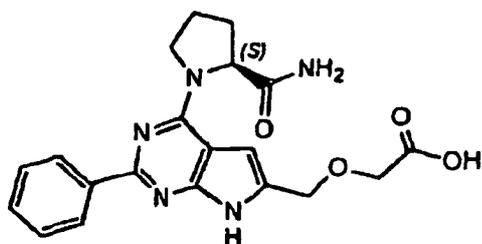
**[0507]** Die Verbindung 1518 wurde auf ähnliche Art und Weise wie Beispiel 26 unter Verwendung der Vorstufenverbindung 12 hergestellt, wobei



erhalten wurde; MS (ES): 410 (M<sup>+</sup> + 1).

Referenzbeispiel 35: Synthese der [4-(2-Carbamoylpyrrolidin-1-yl)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methoxy]essigsäure (1519)

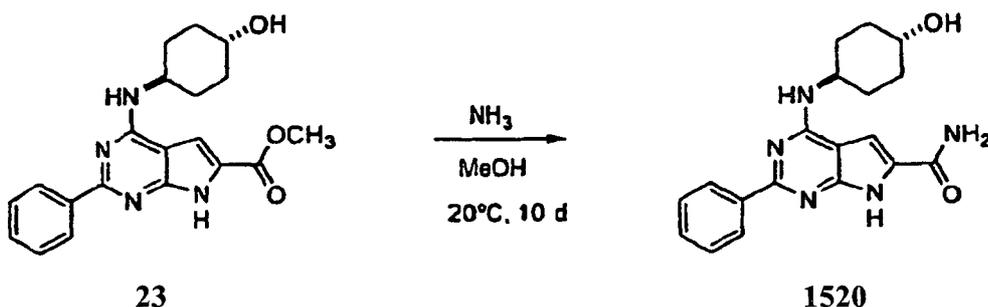
**[0508]** Die Verbindung 1519 wurde auf ähnliche Art und Weise wie die Verbindung 1518 hergestellt, wobei die Methylestergruppe mit einer Base hydrolysiert wurde, wobei



1519

erhalten wurde; MS (ES): 396 ( $M^+ + 1$ ).

Referenzbeispiel 40: Synthese des 4-(4-Hydroxycyclohexylamino)-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäureamids (1520)



23

1520

**[0509]** Gasförmiger Ammoniak wird in eine mit Trockeneis/Aceton gekühlte Lösung des Pyrrolopyrimidins 23 (7,8 mg, 0,021 mmol) in Methanol (6 ml) kondensiert, bis ein Gesamtvolumen von 12 ml erreicht ist. Nach 10-tägigem Rühren bei 20°C werden die Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand wird durch präparative DC auf Silicagel unter Eluieren mit 5% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gereinigt. Das so erhaltene Material wird mit Ether verrieben, wobei sich 6,5 mg (88%) des Amids 1520 als ein weißer Feststoff ergeben, Smp. 210–220°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,40–1,60 (m, 4H), 2,00–2,15 (m, 2H), 2,15–2,25 (m, 2H), 3,55–3,70 (m, 1H), 4,20–4,35 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,35–7,47 (m, 3H), 8,34–8,40 (m, 2H); IR (fest):  $\nu$  = 3358  $\text{cm}^{-1}$ , 3064, 3025, 2964, 2924, 2853, 1652, 1593, 1539, 1493, 1452, 1374, 1326, 1251, 1197, 1113, 1074, 1028, 751, 699; MS (ES): 352 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Aktivität der Verbindungen

**[0510]** Die Sättigung und kompetitive Radioligandenbindung des Adenosin-1-( $A_1$ )-Rezeptorsubtyps wurden für die Verbindungen 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1516, 1517, 1518, 1519 und 1520, wie hier und inter alia auf den Seiten 112–113 dieser Beschreibung beschrieben, durchgeführt. Alle vorstehend erwähnten Verbindungen entsprechen der oder übertreffen die  $A_1$ -Rezeptorbindungsaffinität der Referenzverbindung 1318 oder 1319, wie hier und inter alia in Tabelle 13 auf Seite 130 der Beschreibung beschrieben.

**[0511]** Es wird erwartet, dass die Wasserlöslichkeiten der vorstehenden Verbindungen, die in Tabelle 18 aufgeführt wurden, auf Grund ihrer cLogP-Werte, die unter Verwendung des von CambridgeSoft Corporation, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140 bereitgestellten Computerprogramms CS ChemDraw, ChemDraw Ultra Ver. 6,0 ©1999 berechnet wurden, besser als die der Referenzverbindung 1318 oder 1319 sind.

**[0512]** Die für den  $A_1$ -Rezeptor spezifischen Verbindungen, die in Tabelle 18 aufgeführt wurden, wiesen im Vergleich zu der Referenzverbindung 1318 oder 1319 mit einem cLogP-Wert von etwa 3,8 niedrigere cLogP-Werte zwischen etwa 1,5 und etwa 3,4 auf. Es wurde nicht vorhergesagt, dass die polarerer  $A_1$ -Rezeptorverbindungen, die in Tabelle 18 aufgeführt wurden und niedrigere cLogP-Werte als die Referenzverbindung 1318 oder 1319 aufweisen, die Wirksamkeit und die  $A_1$ -Rezeptor-Bindungsselektivität im Vergleich zu diesen Referenzverbindungen noch beibehalten.

Tabelle 18

Verbindung	cLogP
Ref. 1505	4,1
1506	3,0
1507	2,88
Ref. 1508	2,1
1509	2,9
Ref. 1510	1,5
Ref. 1511	2,7
1512	3,37
Ref. 1513	2,4
Ref. 1514	2,8
Ref. 1515	3,1
Ref. 1516	2,8
Ref. 1517	3,4
Ref. 1518	2,4
Ref. 1519	2,2
Ref. 1520	2,4

Aufnahme durch Bezugnahme

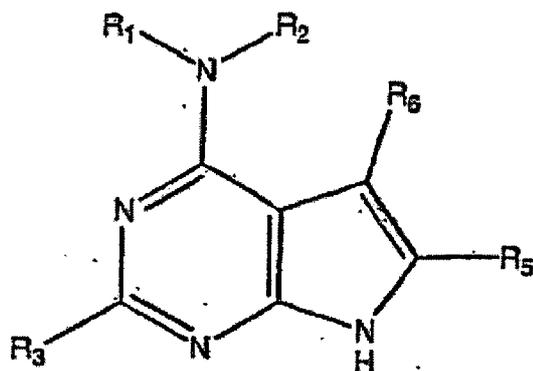
**[0513]** Alle Patente, veröffentlichten Patentanmeldungen und anderen Dokumente, die hier offenbart wurden, sind hiermit ausdrücklich durch Bezugnahme hier aufgenommen.

Äquivalente

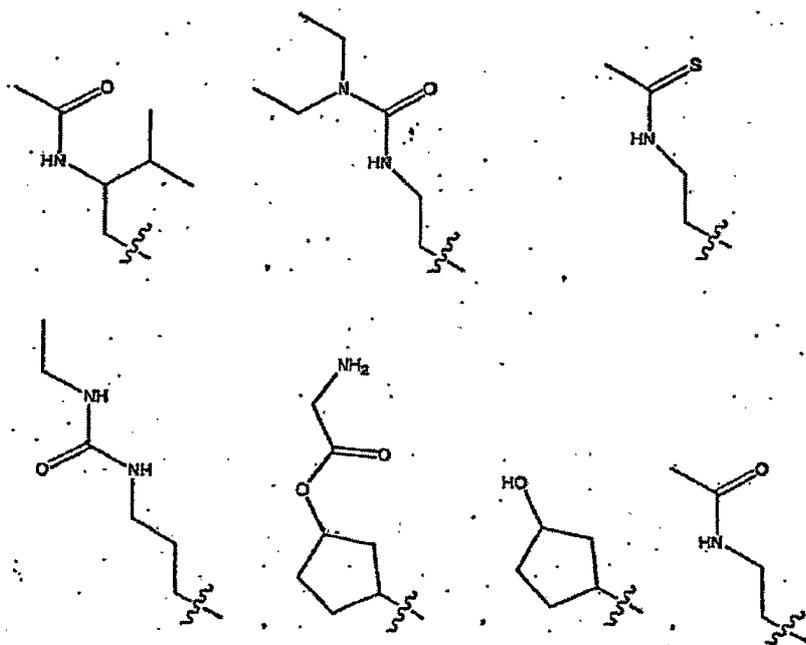
**[0514]** Fachleute erkennen oder können unter Verwendung von nicht mehr als routinemäßigem Experimentieren viele Äquivalente zu spezifischen Ausführungsformen der Erfindung, die hier speziell beschrieben wurden, ermitteln. Diese Äquivalente sollen vom Umfang der folgenden Ansprüche umfasst werden.

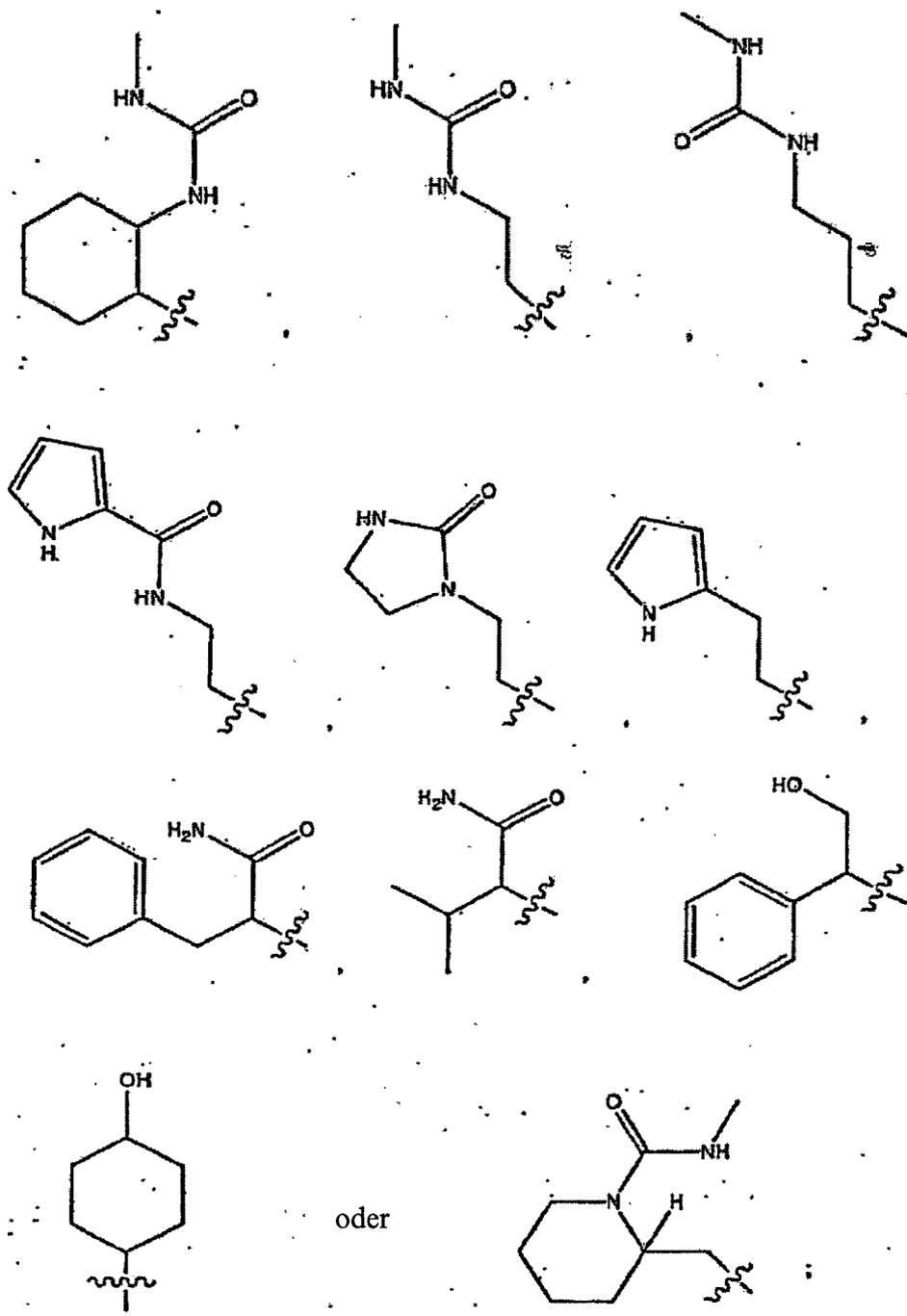
### Patentansprüche

1. Verbindung mit der Struktur:

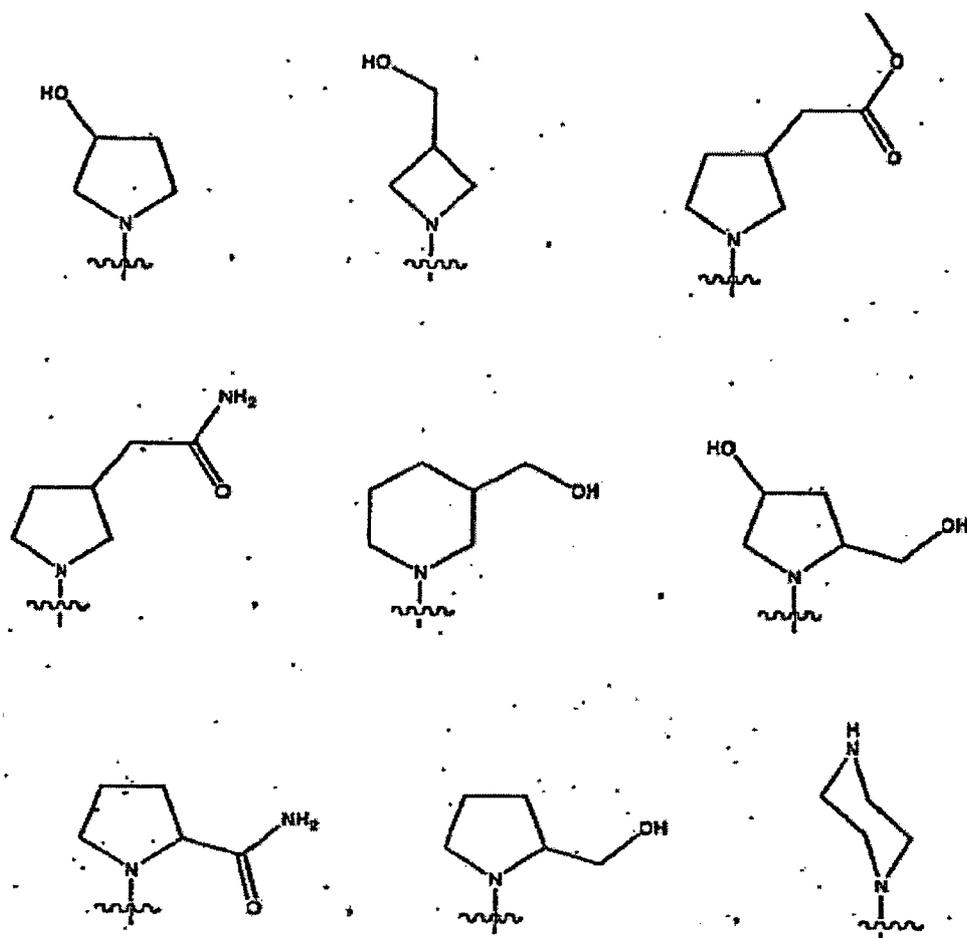


wobei R<sub>1</sub>





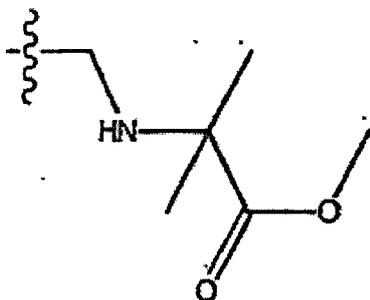
ist; und  
 $R_2$  für H steht; oder  
 $NR_1R_2$  zusammen



sind,

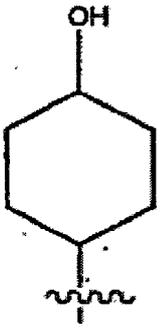
wobei  $R_3$  ein substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Pyrrol, Thiophen, Furan, Thiazol, Imidazol, Triazol, Pyrazol, Pyridin, 2(1H)-Pyridon, 4(1H)-Pyridon, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Isothiazol, Isoxazol, Oxazol, Tetrazol, Naphthyl, Tetralin, Benzofuran, Benzothiophen, 2,3-Dihydroindol, 1H-Indol, Indolyl, Benzpyrazol, 1,3-Benzdioxol, Benzoxazol, Purin, Cumarin, Chromon, Chinolyl, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, Benzimidazol, Chinazolin, Pteridin, 2(1H)-Chinolon, 1(2H)-Isochinolon, 1,4-Benzisoxazin, Benzothiazol, Chinoxalin, Chinolin-N-oxid, Isochinolin-N-oxid, Chinoxalin-N-oxid, Chinazolin-N-oxid, Benzoxazin, Phthalazin oder Cinnolin ist;

wobei  $R_5$  für H,  $CH_3$ , substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Aryl oder Phenyl, oder

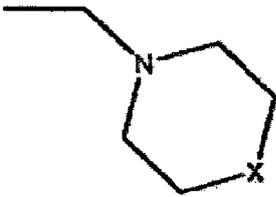


steht; und

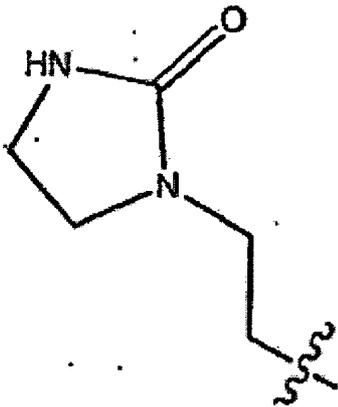
wobei  $R_6$  für H,  $CH_3$ , substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl steht, wobei der Substituent, wenn vorhanden, Halogen, Hydroxyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Arylcarbonyloxy, Alkoxy-carbonyloxy, Aryloxy-carbonyloxy, Carboxylat, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Phosphat, Phosphonat, Phosphinat, Cyano, Amino, Acylamino, Amidino, Imino, Sulfhydryl, Alkylthio, Arylthio, Thiocarboxylat, Sulfate, Sulfonat, Sulfamoyl, Sulfonamido, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Heterocyclyl oder Alkylaryl ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei, wenn  $R_1$



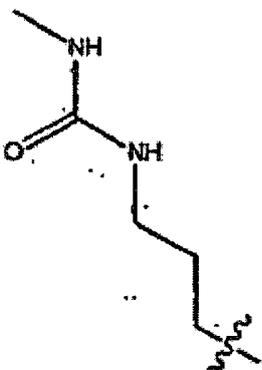
ist,  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$



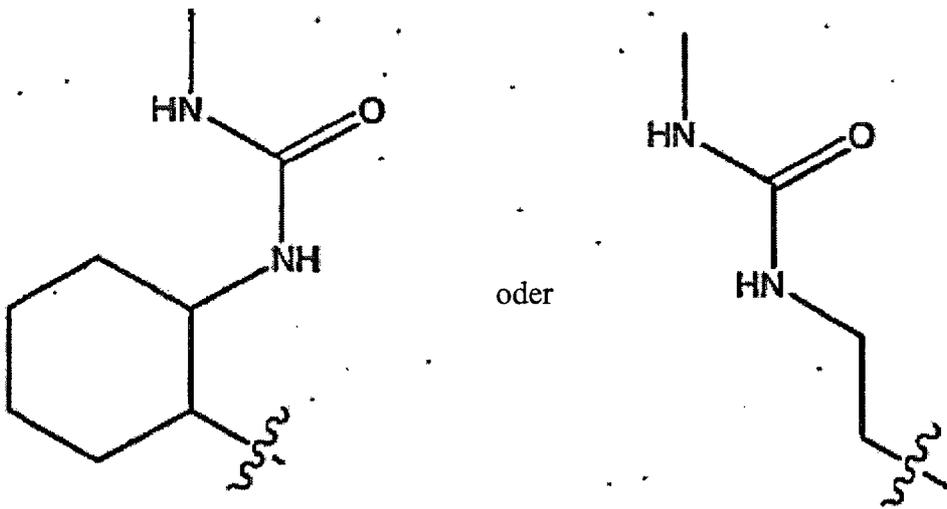
ist, und  $R_6$  für H steht;  
 wobei X für O oder S steht; und  
 wobei, wenn  $R_1$



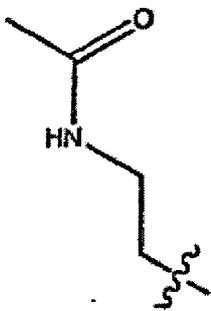
ist,  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$  Phenyl ist, und  
 $R_6$  für H steht;  
 wobei, wenn  $R_1$



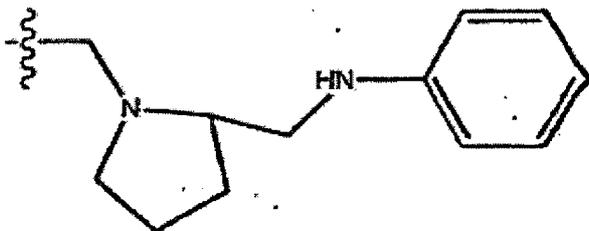
ist,  
 $R_3$  4-Chlorphenyl ist;  
 $R_5$  und  $R_6$  jeweils H darstellen;  
 wobei, wenn  $R_1$



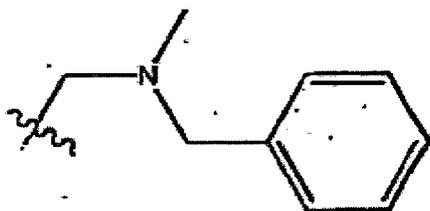
ist,  
 $R_5$  und  $R_6$  jeweils unabhängig H oder Alkyl darstellen;  
 wobei, wenn  $R_1$



ist,  
 $R_3$  Phenyl ist; und  
 $R_5$  und  $R_6$  beide H darstellen, oder  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$

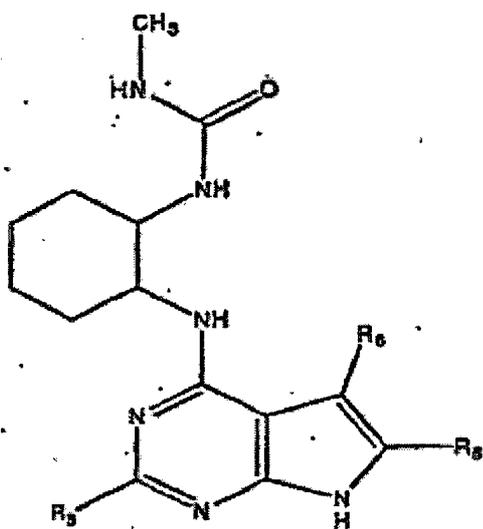


ist,  
 und  $R_6$  für H steht, oder  
 $R_3$  4-Pyridyl ist;  
 $R_5$  für  $CH_3$  steht und  $R_6$



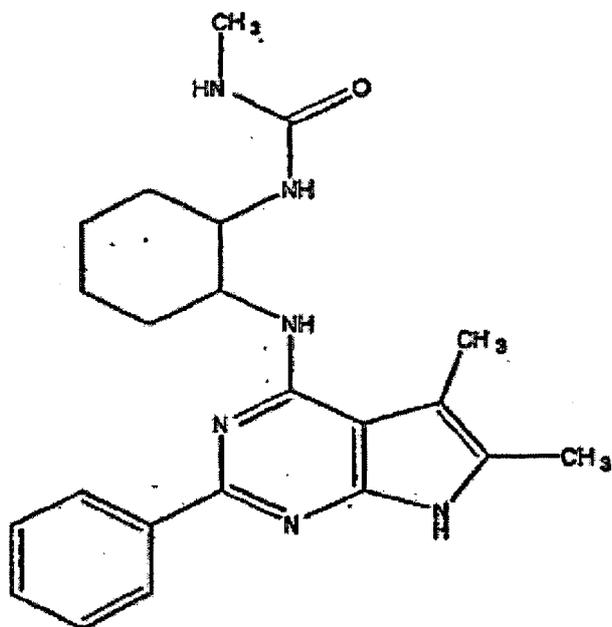
ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:

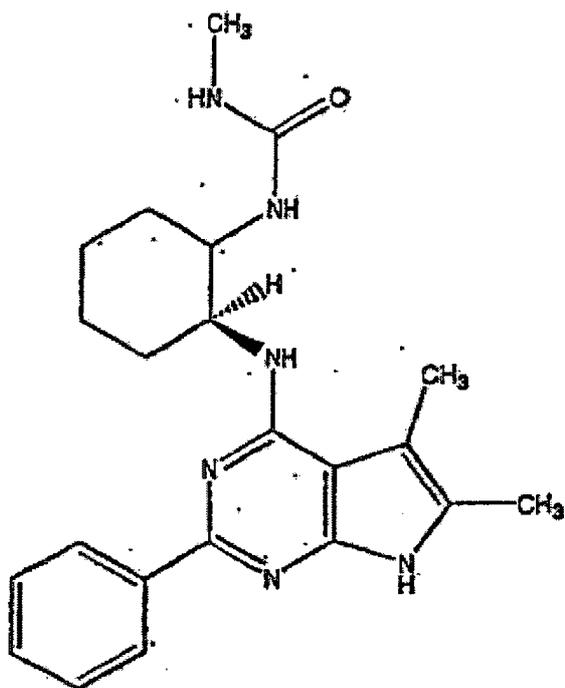


wobei  $R_3$  wie in Anspruch 1 definiert ist; wobei  $R_5$  und  $R_6$  unabhängig H oder Alkyl darstellen.

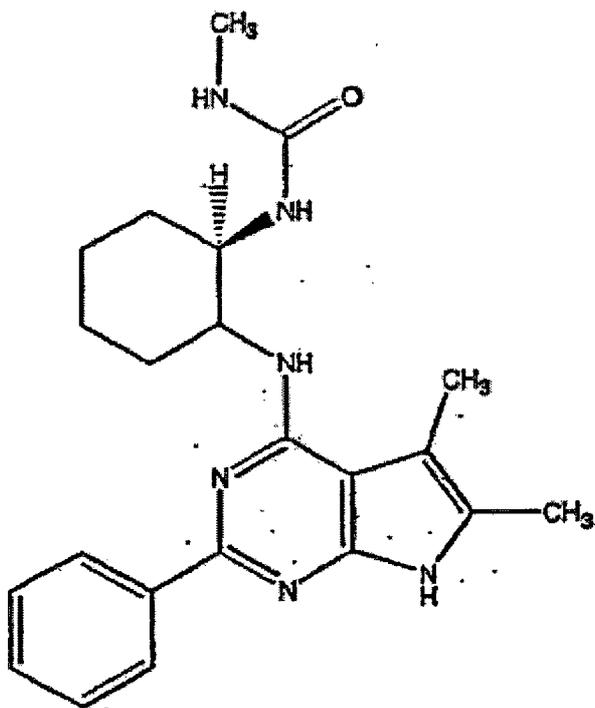
3. Verbindung gemäß Anspruch 2 mit der Struktur:



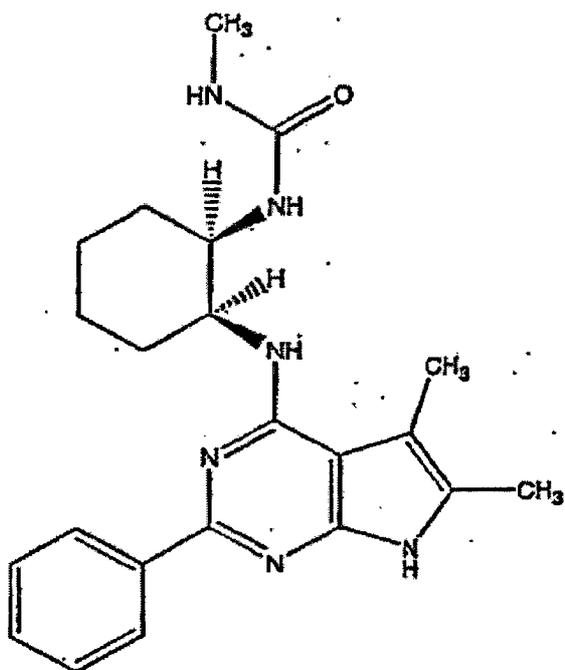
4. Verbindung gemäß Anspruch 3 mit der Struktur:



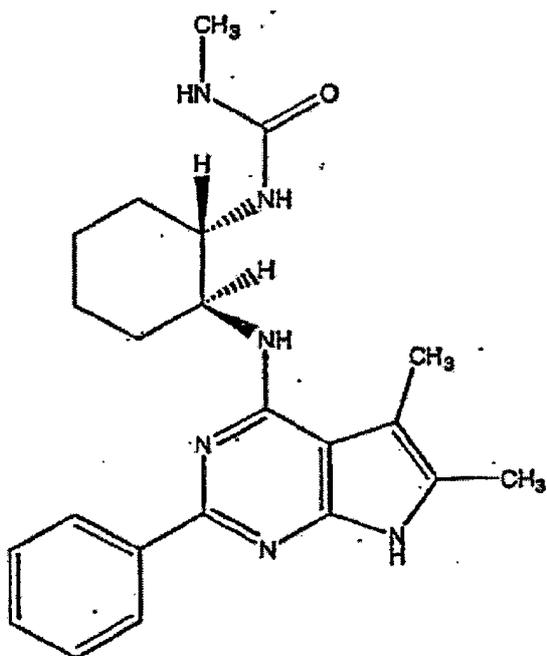
5. Verbindung gemäß Anspruch 3 mit der Struktur:



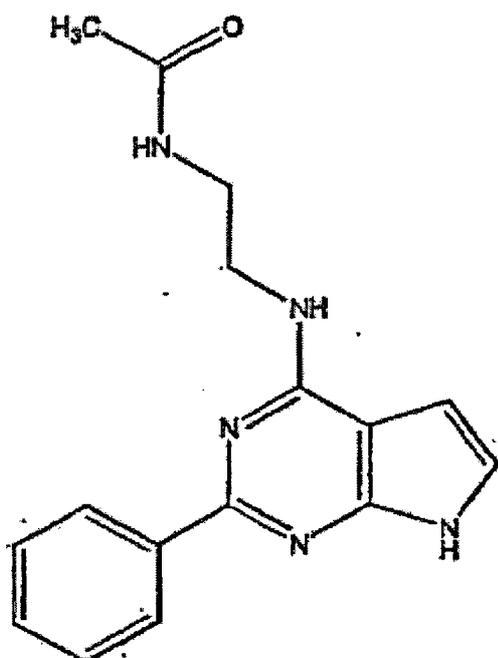
6. Verbindung gemäß Anspruch 3 mit der Struktur:



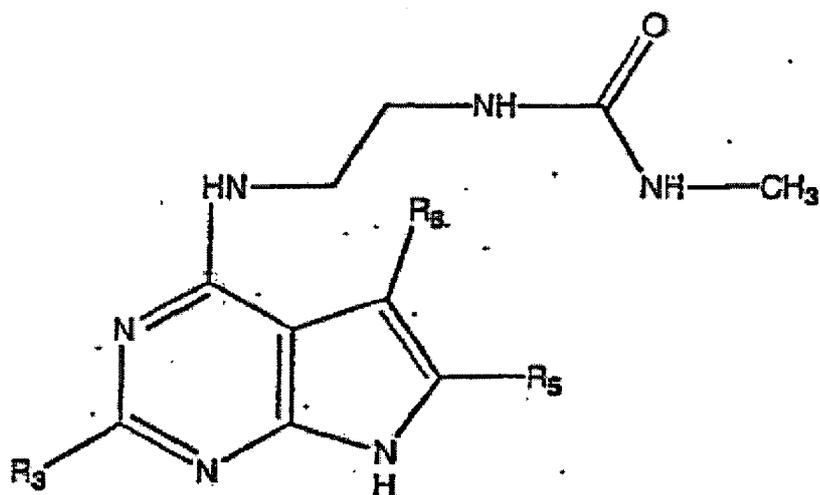
7. Verbindung gemäß Anspruch 3 mit der Struktur:



8. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:

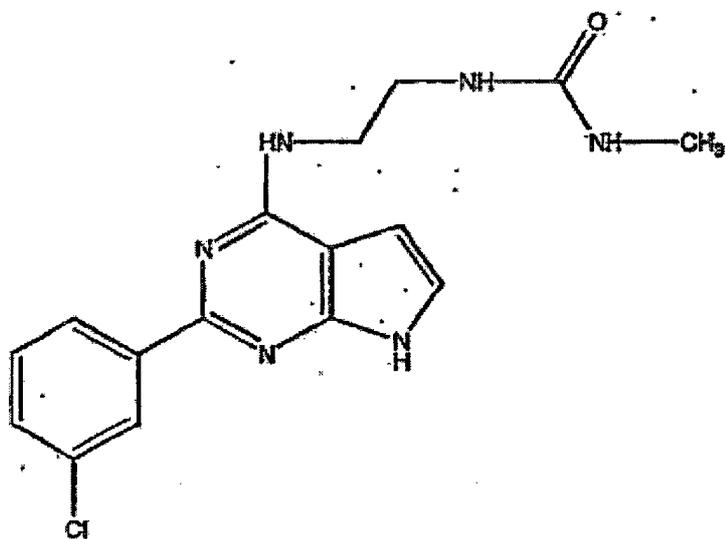


9. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:

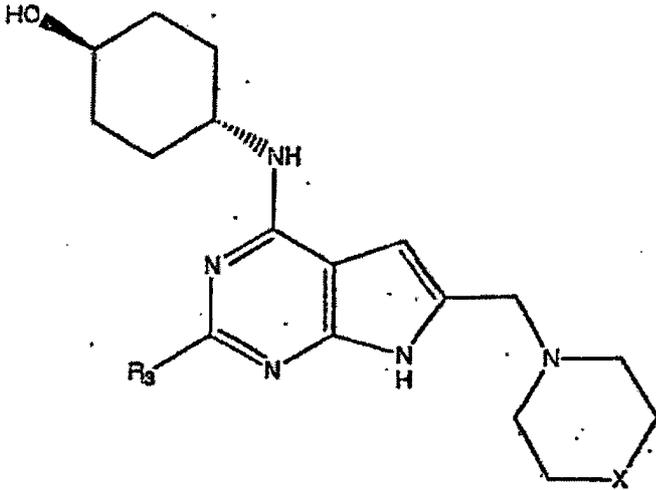


wobei R<sub>3</sub> wie in Anspruch 1 definiert ist;  
wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig H oder Alkyl darstellen.

10. Verbindung gemäß Anspruch 9 mit der Struktur:

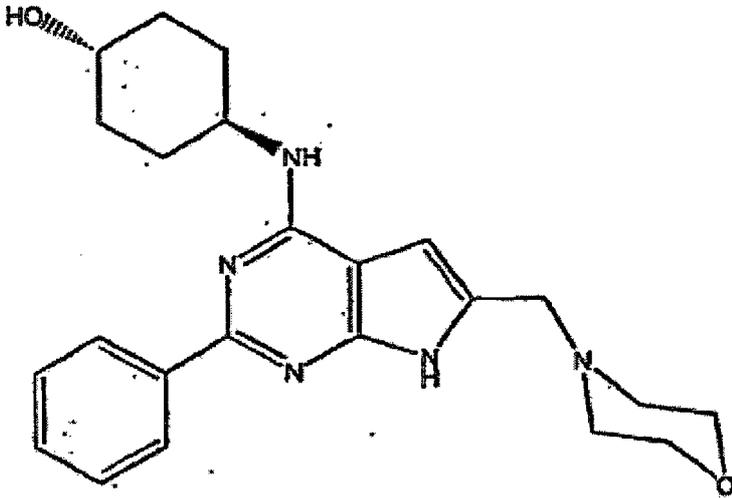


11. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:

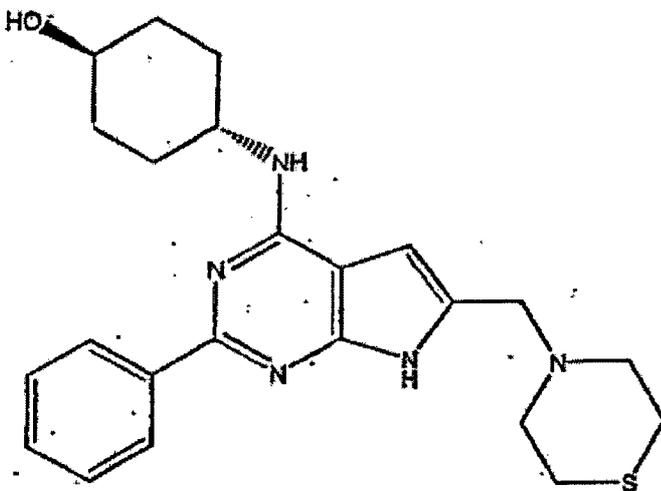


wobei  $R_3$  wie in Anspruch 1 definiert ist; wobei X Sauerstoff oder Schwefel ist.

12. Verbindung gemäß Anspruch 11 mit der Struktur:



13. Verbindung gemäß Anspruch 11 mit der Struktur:



14. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 2, 8, 9 oder 11 für die Herstellung eines Medikaments, welches zur Behandlung einer Erkrankung, die in Zusammenhang mit einem  $A_1$ -Adenosinrezeptor steht, bei einem Patienten, welcher dieser Behandlung bedarf, nützlich ist.

15. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei der  $A_1$ -Adenosinrezeptor mit kognitiver Erkrankung, Nieren-

versagen, kardialen Arrhythmien, respiratorischen Epithelien, Transmitterabgabe, Sedation, Vasokonstriktion, Bradykardie, negativer kardialer Inotropie und Dromotropie, Bronchokonstriktion, Neutrophil-Chemotaxis, Refluxzustand oder ulzerösem Zustand in Verbindung steht.

16. Verfahren zur Inhibierung der Aktivität eines A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit einer Verbindung der Ansprüche 2, 8, 9 oder 11 umfaßt.

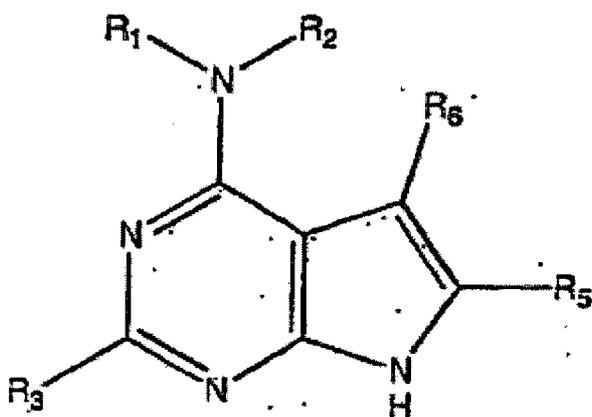
17. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei die Erkrankung Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, allergische Rhinitis oder eine Störung der oberen Atemwege ist.

18. Arzneimittel, umfassend die Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2, 8, 9 oder 11, einen pharmazeutisch verträglichen Träger und mindestens einem aus der Gruppe Steroid,  $\beta$ 2-Agonist, Glucocorticoid, Leukotrien-Antagonist oder anticholinergem Agonist.

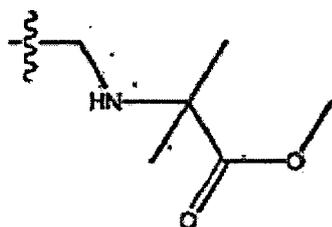
19. Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung gemäß den Ansprüchen 2, 8, 9 oder 11 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

20. Arzneimittel gemäß Anspruch 19, wobei die therapeutisch wirksame Menge bei der Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wirksam ist.

21. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:

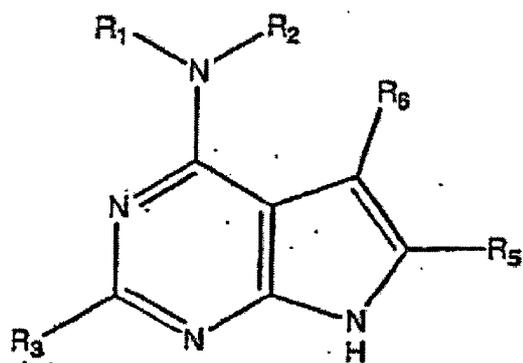


wobei NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (D)-2-Aminocarbonyl-N-pyrrolidiny, (D)-2-Hydroxymethyl-N-pyrrolidiny, (D)-2-Hydroxymethyl-trans-4-hydroxy-N-pyrrolidiny oder N-Piperaziny ist;  
wobei R<sub>3</sub> wie in Anspruch 1 definiert ist;  
wobei R<sub>5</sub> für H, Phenyl oder



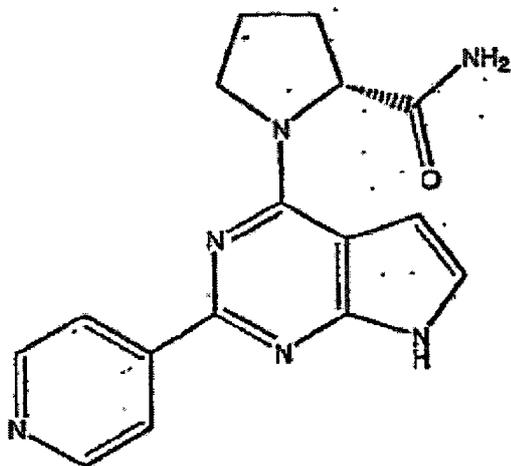
steht;  
wobei R<sub>6</sub> für H, Alkyl oder Cycloalkyl steht.

22. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:

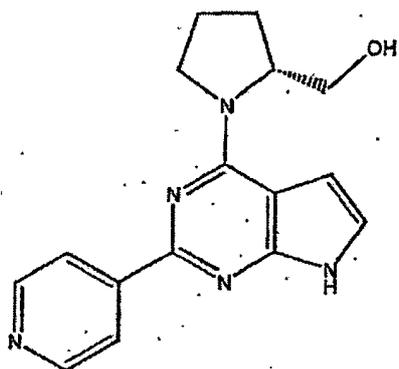


wobei  $R_1, R_2$  für 3-Hydroxymethyl-N-piperidinyI steht;  
wobei  $R_3$  4-Pyridyl ist;  
wobei  $R_5$  für H oder Alkyl steht; und  
wobei  $R_6$  für H oder Alkyl steht.

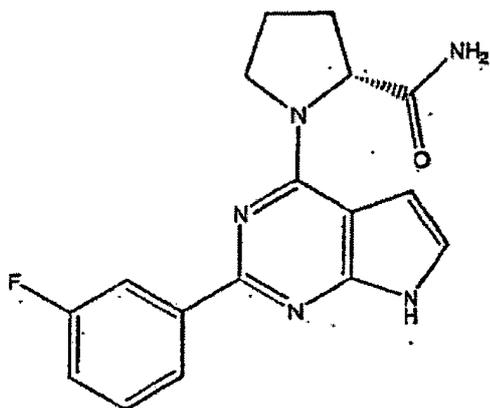
23. Verbindung gemäß Anspruch 21 mit der Struktur:



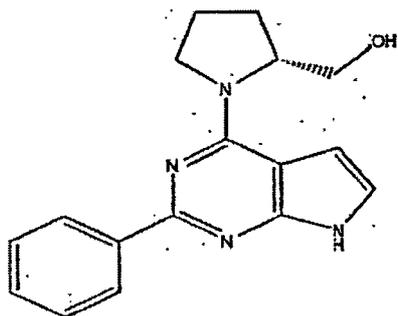
24. Verbindung gemäß Anspruch 21 mit der Struktur:



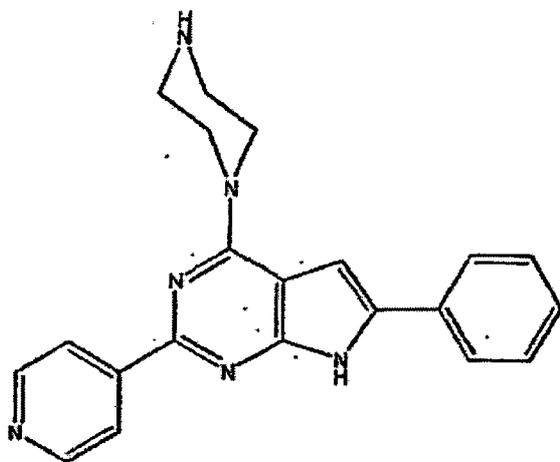
25. Verbindung gemäß Anspruch 21 mit der Struktur:



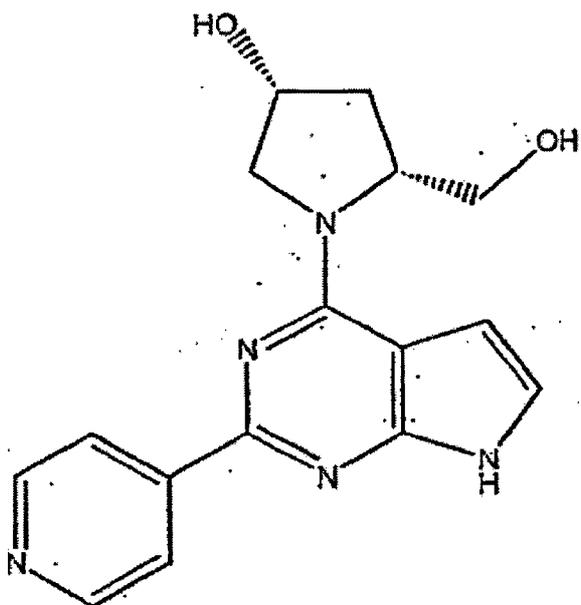
26. Verbindung gemäß Anspruch 21 mit der Struktur:



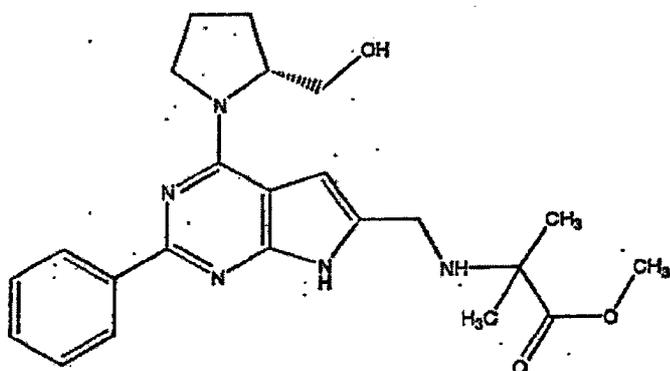
27. Verbindung gemäß Anspruch 21 mit der Struktur:



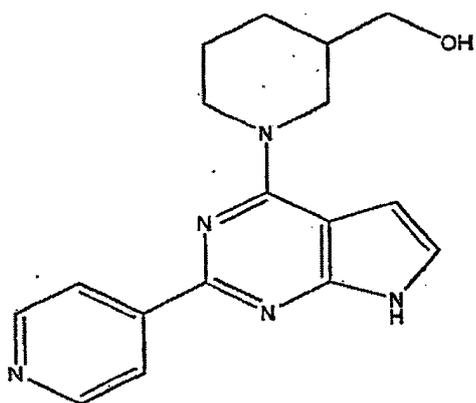
28. Verbindung gemäß Anspruch 21 mit der Struktur:



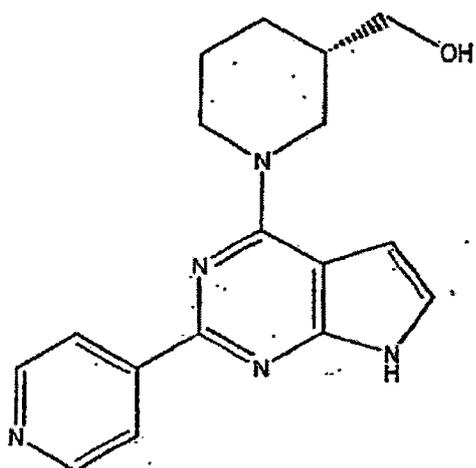
29. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:



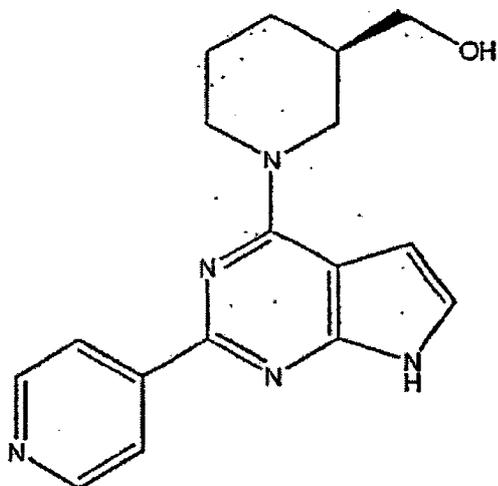
30. Verbindung gemäß Anspruch 22 mit der Struktur:



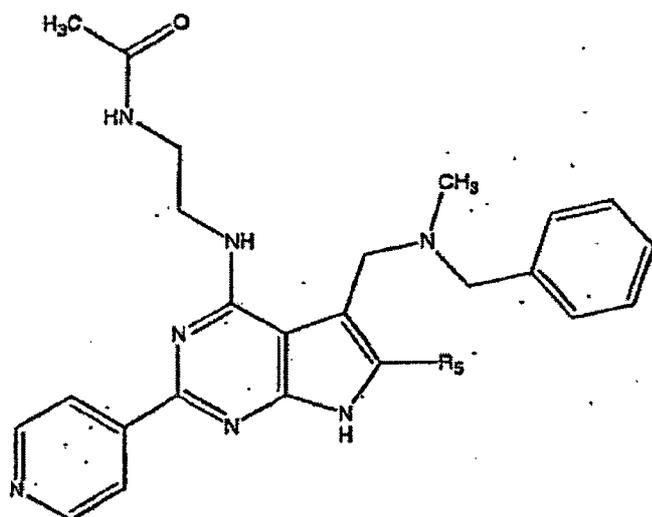
31. Verbindung gemäß Anspruch 30 mit der Struktur:



32. Verbindung gemäß Anspruch 30 mit der Struktur:

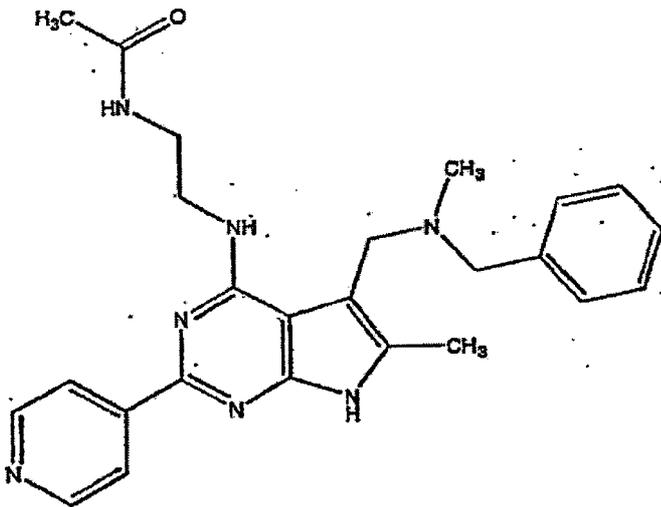


33. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:

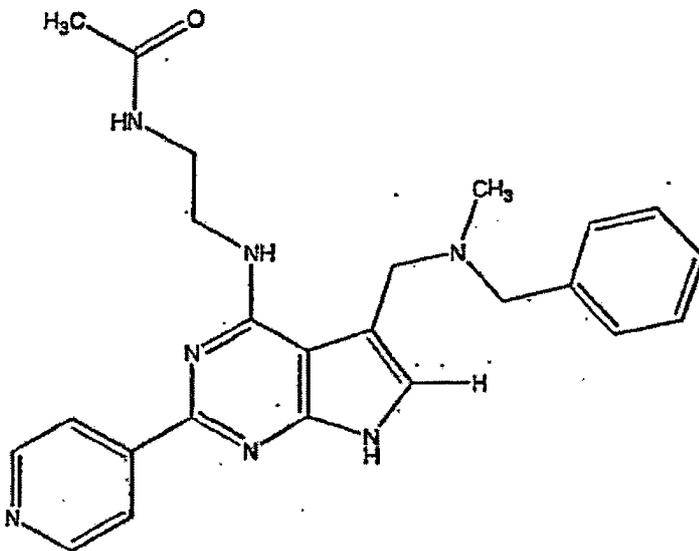


wobei  $R_5$  für H oder Methyl steht.

34. Verbindung gemäß Anspruch 33 mit der Struktur:



35. Verbindung gemäß Anspruch 33 mit der Struktur:



36. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 21, 22 oder 33 für die Herstellung eines Medikaments, welches zur Behandlung einer Erkrankung, die in Verbindung mit einem A2a-Adenosinrezeptor steht, bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, nützlich ist.

37. Verwendung gemäß Anspruch 36, wobei der A2a-Adenosinrezeptor mit lokomotorischer Aktivität, Vasodilatation, Thrombozytenhemmung, Superoxidbildung von Neutrophilen, kognitiver Störung, Altersdemenz oder Parkinsonscher Krankheit in Verbindung steht.

38. Verwendung gemäß Anspruch 36, wobei die Verbindung die Erkrankungen durch Stimulierung der Adenylatcyclase behandelt.

39. Verfahren zur Inhibierung der Aktivität eines A2a-Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit einer Verbindung der Ansprüche 21, 22 oder 33 umfaßt.

40. Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung gemäß den Ansprüchen 21, 22 oder 33 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

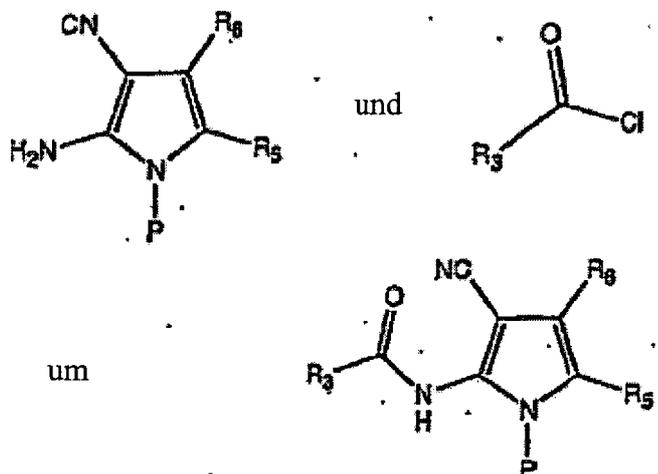
41. Arzneimittel gemäß Anspruch 40, wobei die therapeutisch wirksame Menge bei der Behandlung von Parkinsonscher Krankheit und Erkrankungen, die in Verbindung mit lokomotorischer Aktivität, Vasodilatation, Thrombozytenhemmung, Superoxidbildung von Neutrophilen, kognitiver Störung oder Altersdemenz stehen, wirksam ist.

42. Arzneimittel, umfassend eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 21, 22 oder 33, einen pharmazeutisch verträglichen Träger und mindestens einen Dopaminenhancer.

43. Arzneimittel, umfassend eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 21, 22 oder 33, einen pharmazeutisch verträglichen Träger und mindestens ein cytotoxisches Mittel.

44. Arzneimittel, umfassend eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 21, 22 oder 33, einen pharmazeutisch verträglichen Träger und mindestens einem aus der Gruppe Prostaglandin-Agonist, Muskarin-Agonist oder  $\beta$ -2-Agonist.

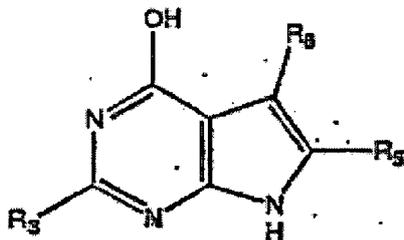
45. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 33, umfassend die Schritte  
a) Umsetzen von



bereitzustellen,

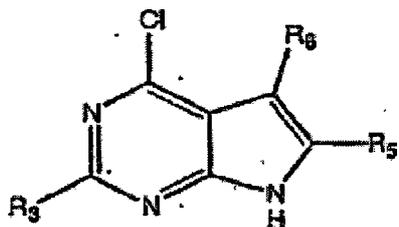
wobei P eine entfernbare Schutzgruppe darstellt;

b) Behandeln des Produktes aus Schritt a) unter Cyclisierungsbedingungen, um



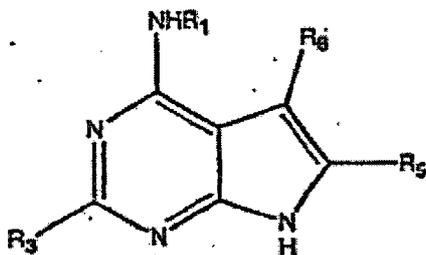
bereitzustellen;

c) Behandeln des Produktes aus Schritt b) unter geeigneten Bedingungen, um



bereitzustellen; und

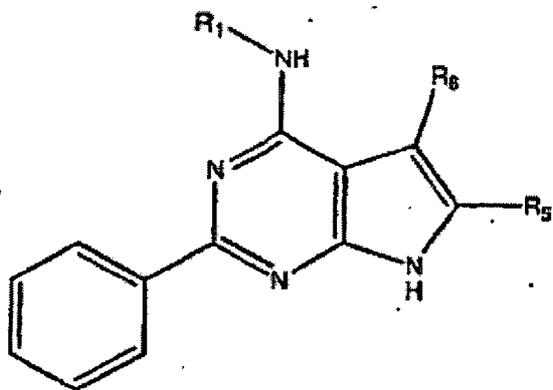
d) Behandeln des chlorierten Produktes aus Schritt c) zuerst mit Dimethylamin und Formaldehyd, dann mit N-Methylbenzylamin und schließlich mit NH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, um



bereitzustellen,

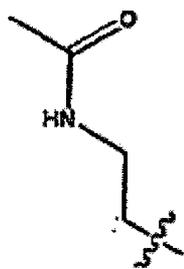
wobei  $R_1$  Acetamidoethyl ist; wobei  $R_3$  4-Pyridyl ist; wobei  $R_5$  für H oder Methyl steht;  
wobei  $R_6$  N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl ist.

46. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:

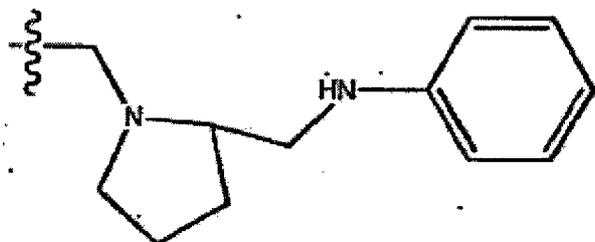


wobei  $R_1$



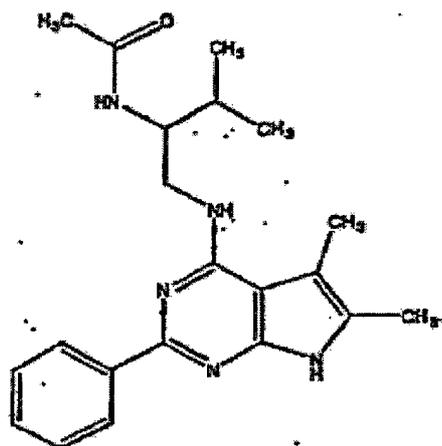


ist,  
R<sub>5</sub>

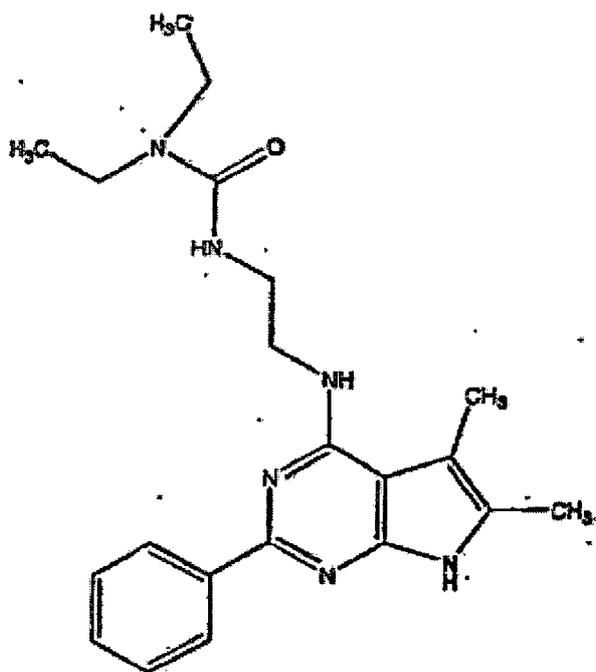


ist,  
und R<sub>6</sub> für H steht.

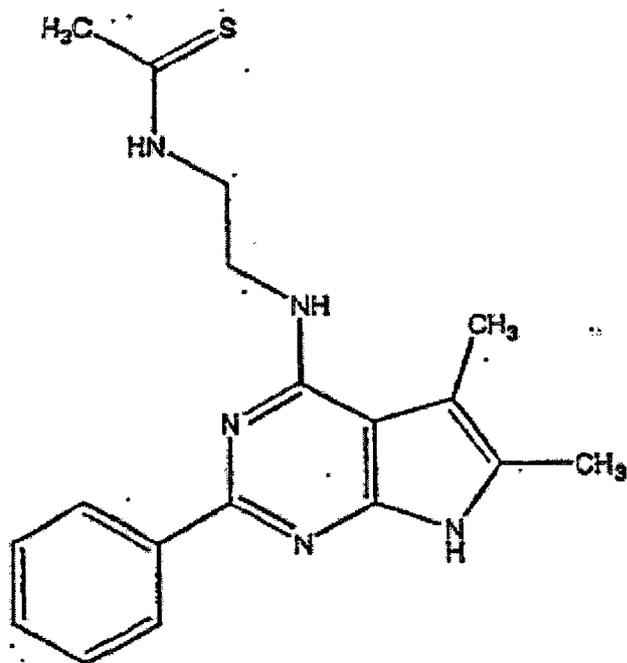
47. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



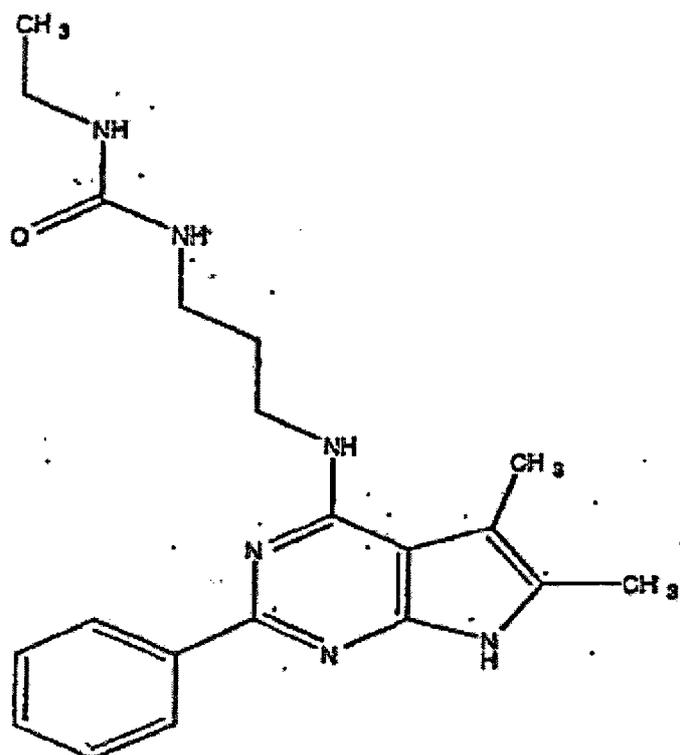
48. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



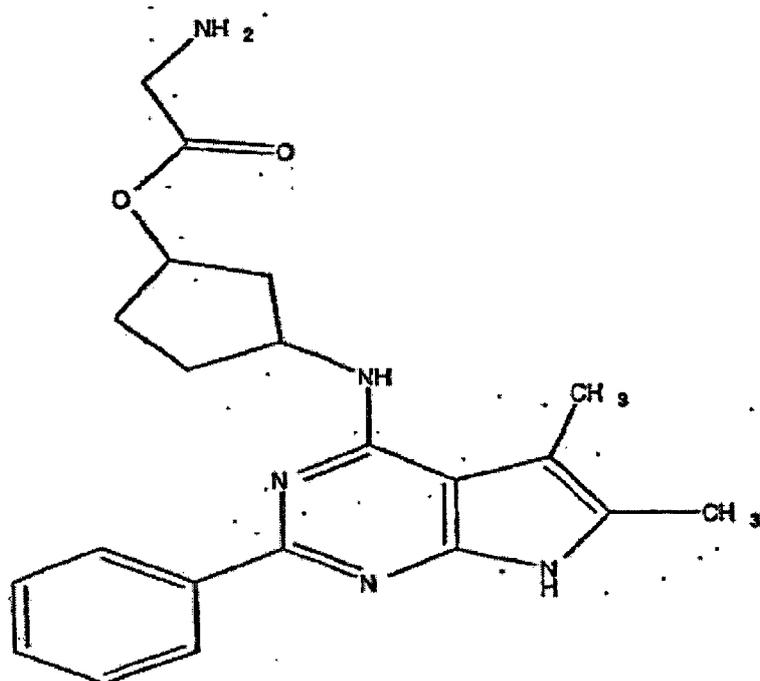
49. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



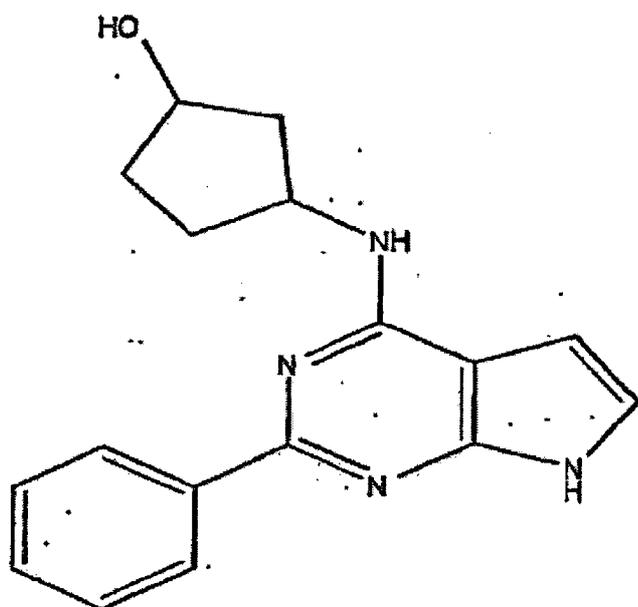
50. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



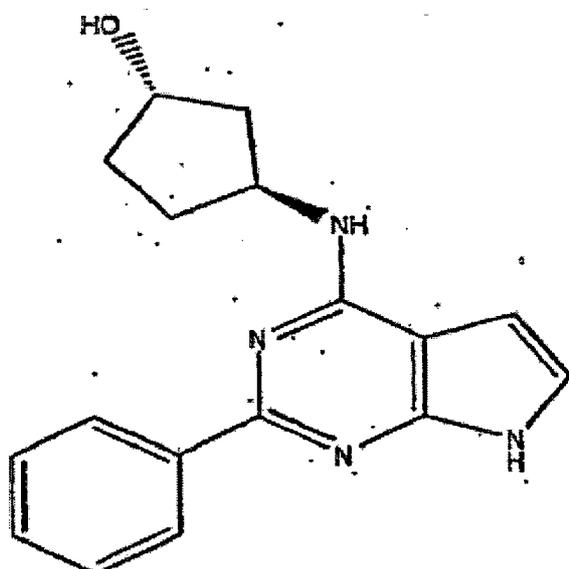
51. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



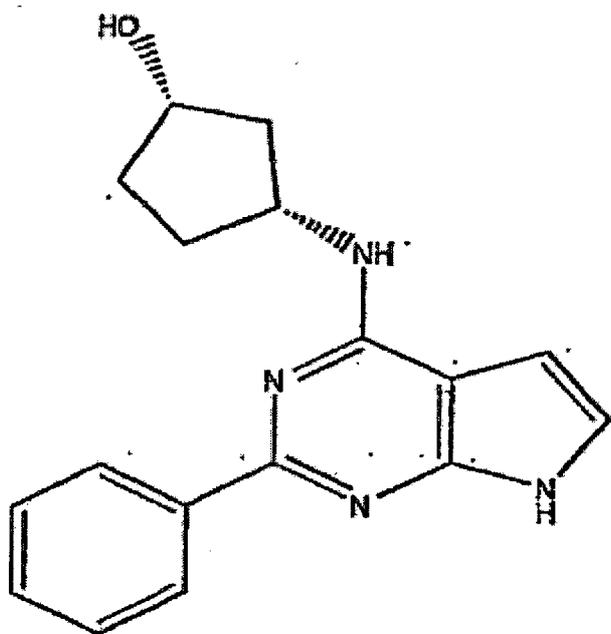
52. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



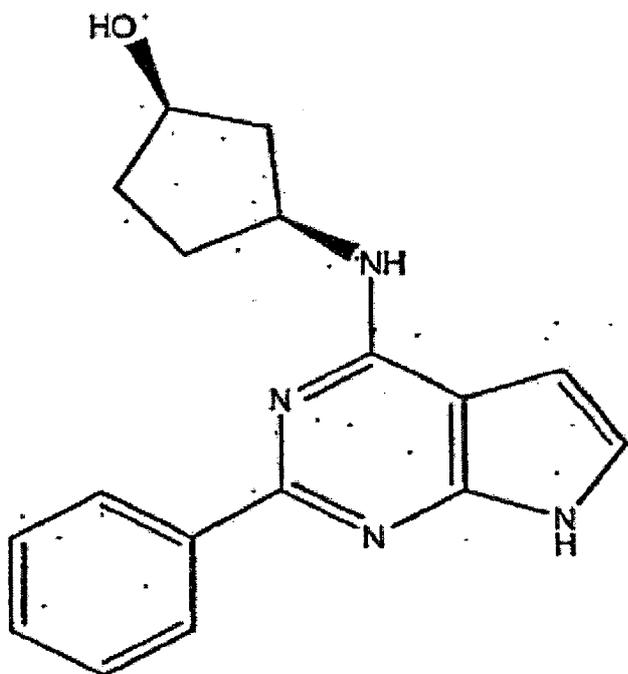
53. Verbindung gemäß Anspruch 52 mit der Struktur:



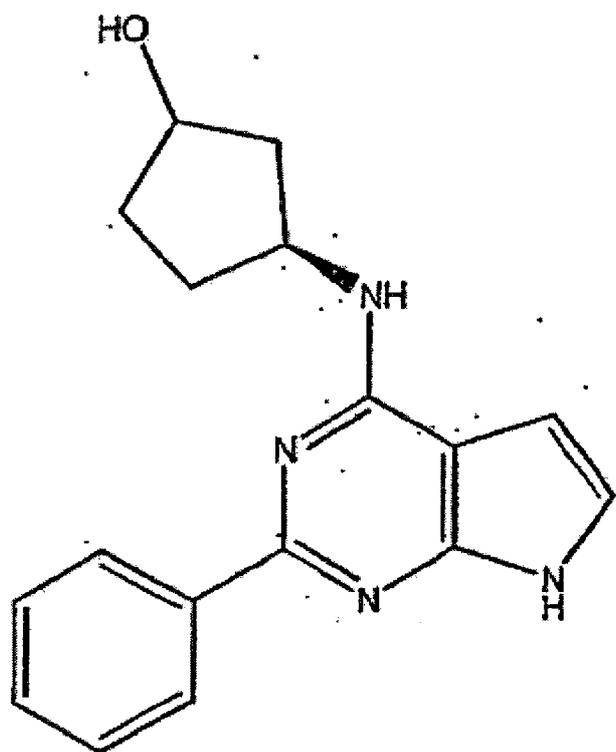
54. Verbindung gemäß Anspruch 52 mit der Struktur:



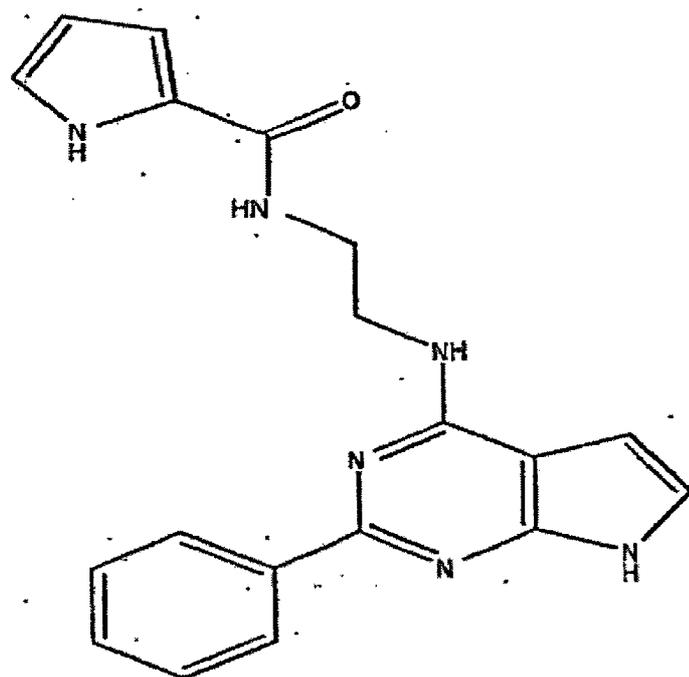
55. Verbindung gemäß Anspruch 52 mit der Struktur:



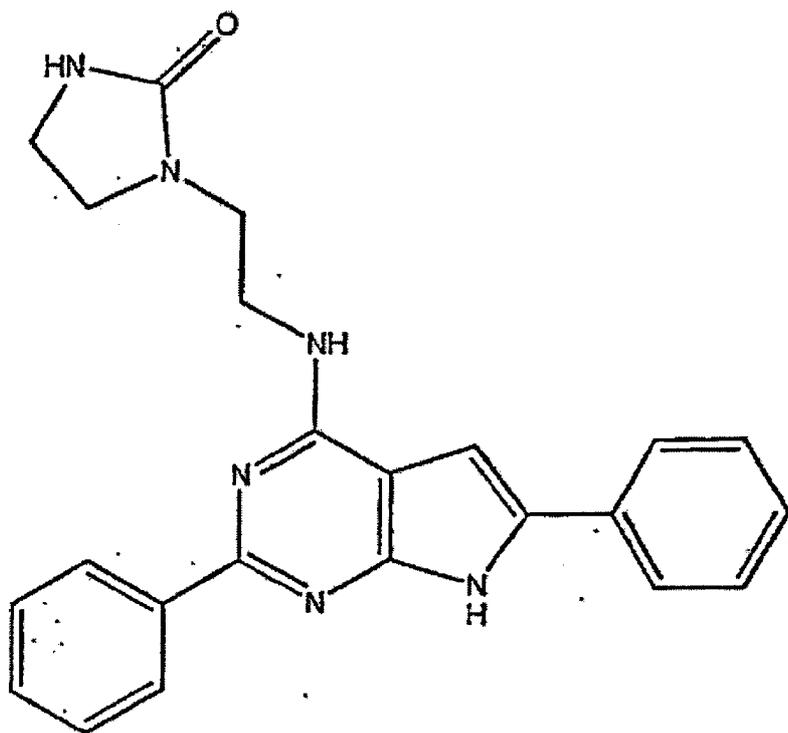
56. Verbindung gemäß Anspruch 52 mit der Struktur:



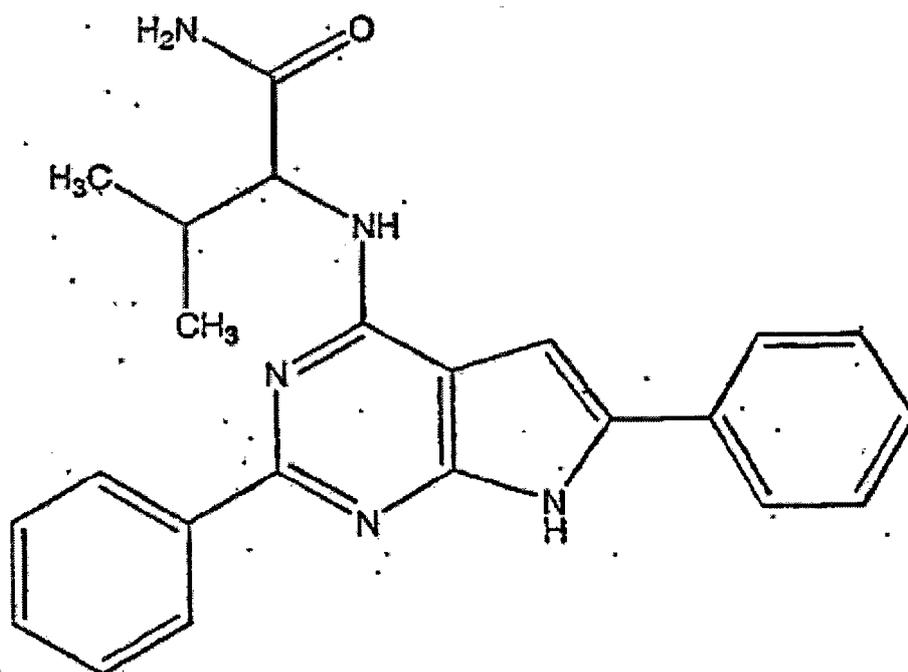
57. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



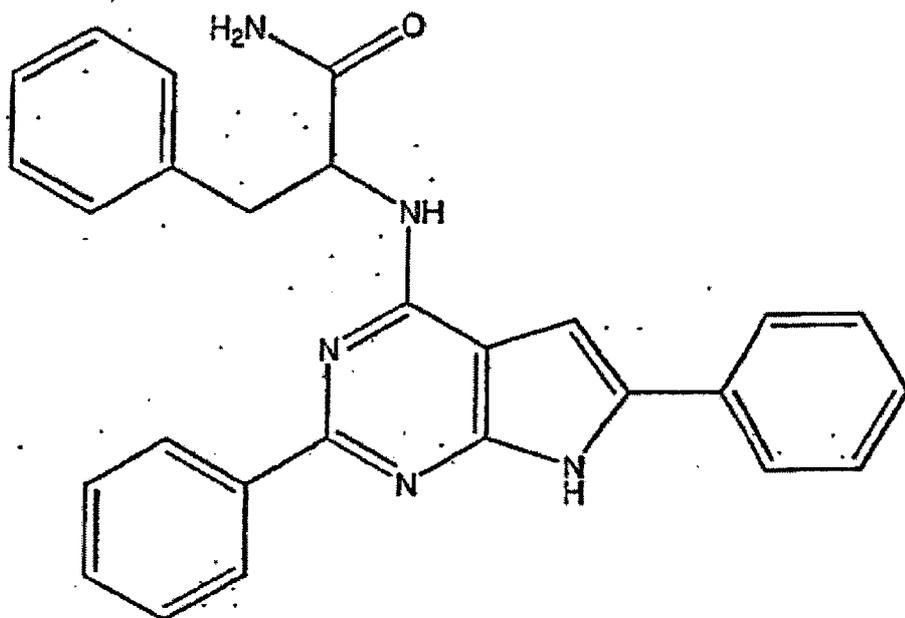
58. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:



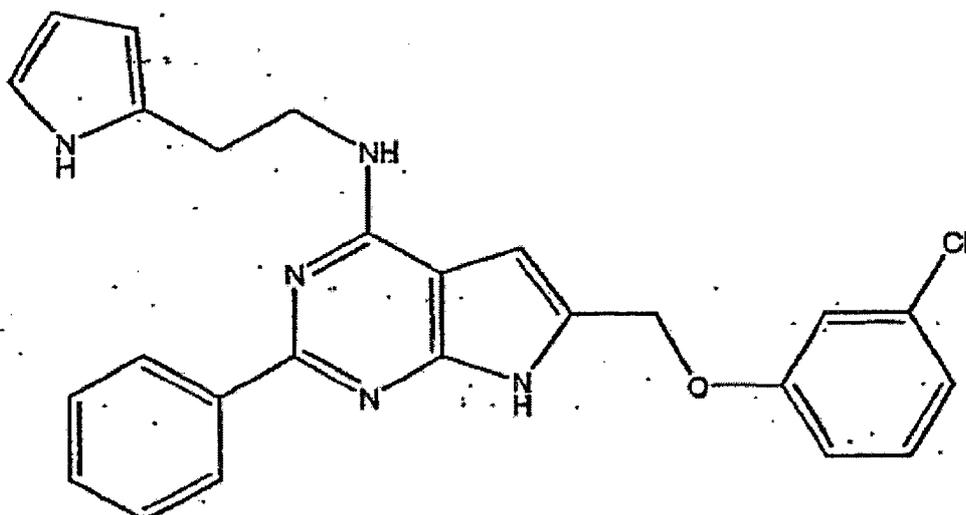
59. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



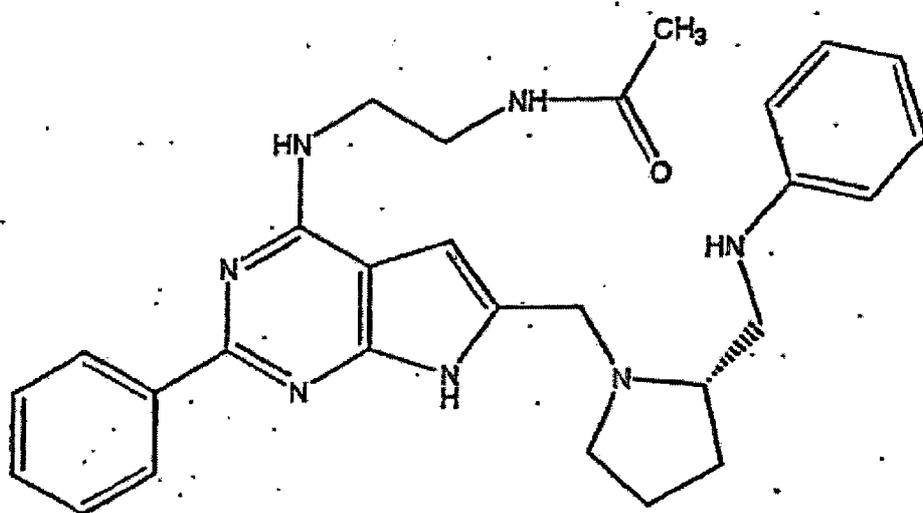
60. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



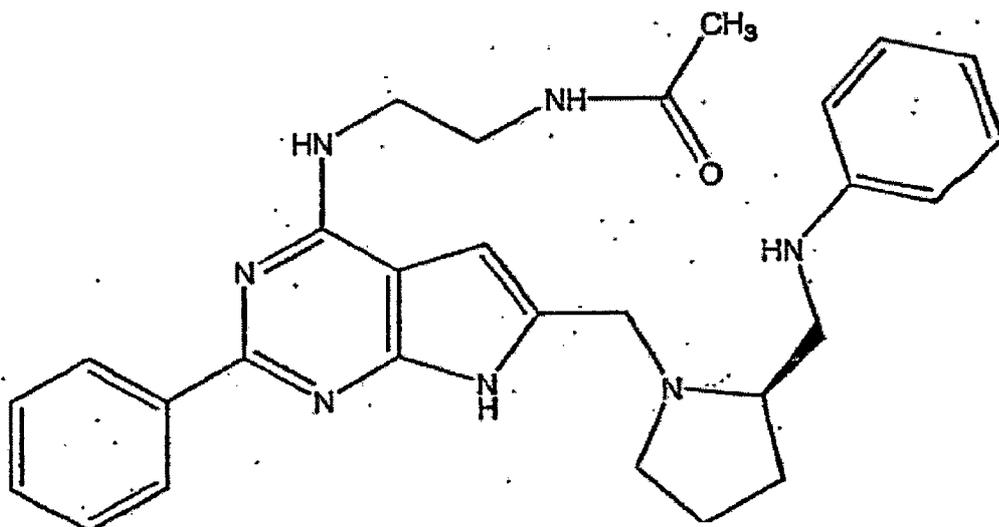
61. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



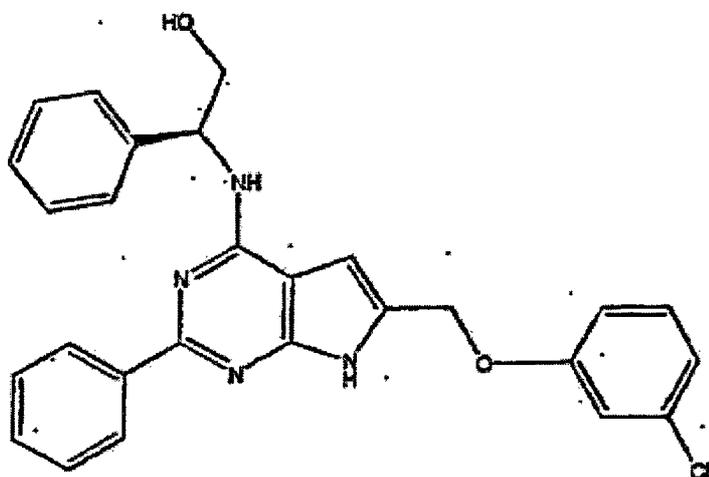
62. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



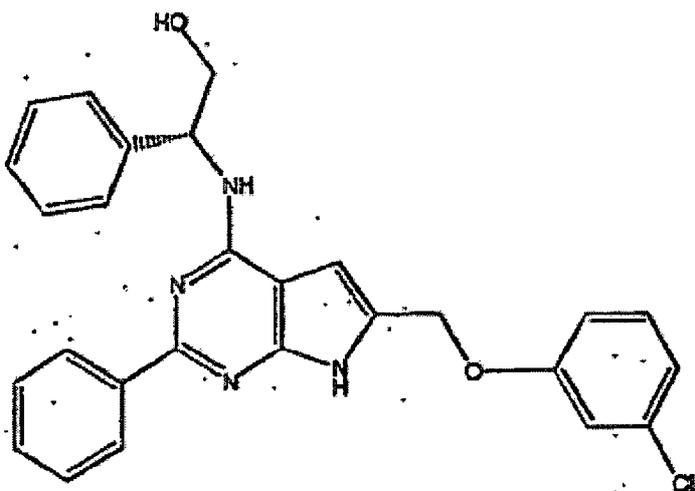
63. Verbindung gemäß Anspruch 62 mit der Struktur:



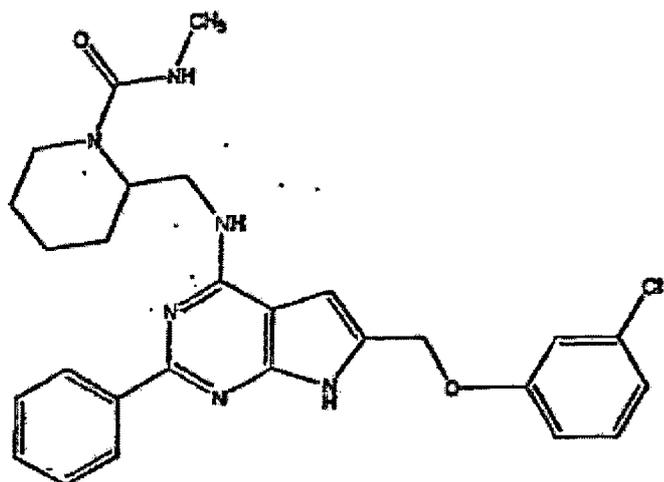
64. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



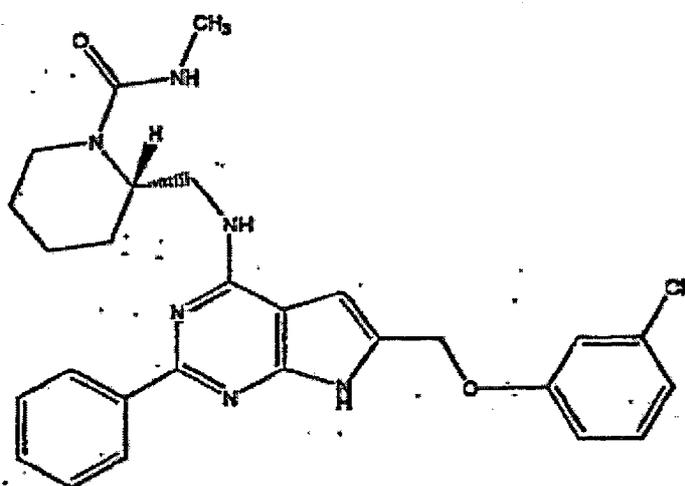
65. Verbindung gemäß Anspruch 64 mit der Struktur:



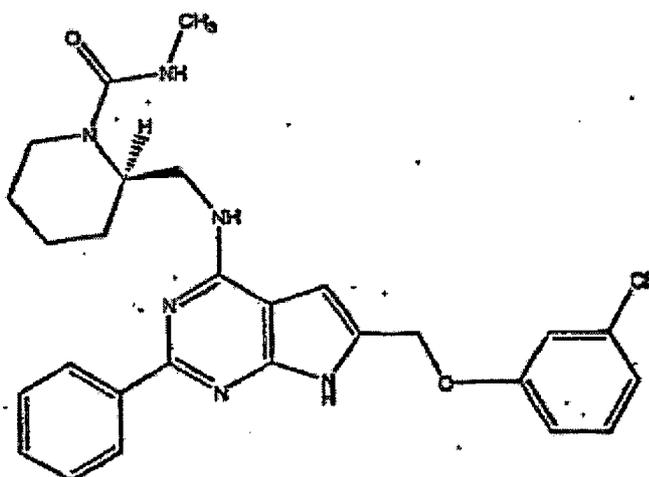
66. Verbindung gemäß Anspruch 46 mit der Struktur:



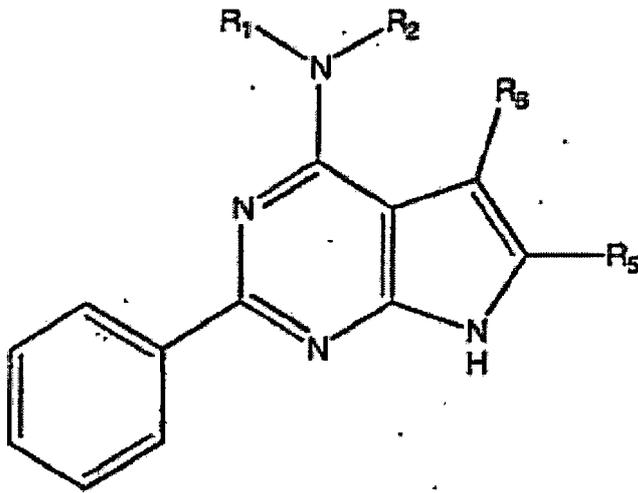
67. Verbindung gemäß Anspruch 66 mit der Struktur:



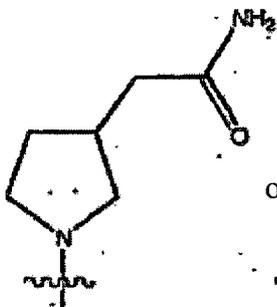
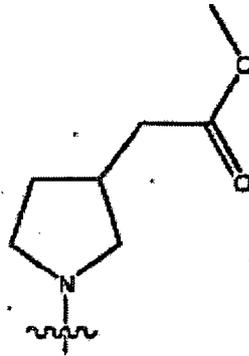
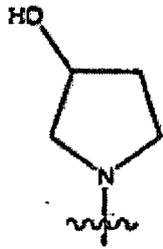
68. Verbindung gemäß Anspruch 66 mit der Struktur:



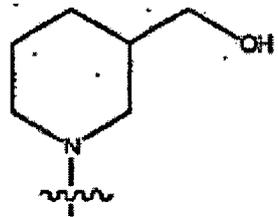
69. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:



wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und das Stickstoffatom zusammen

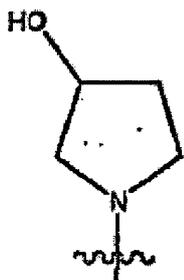


oder



sind; und

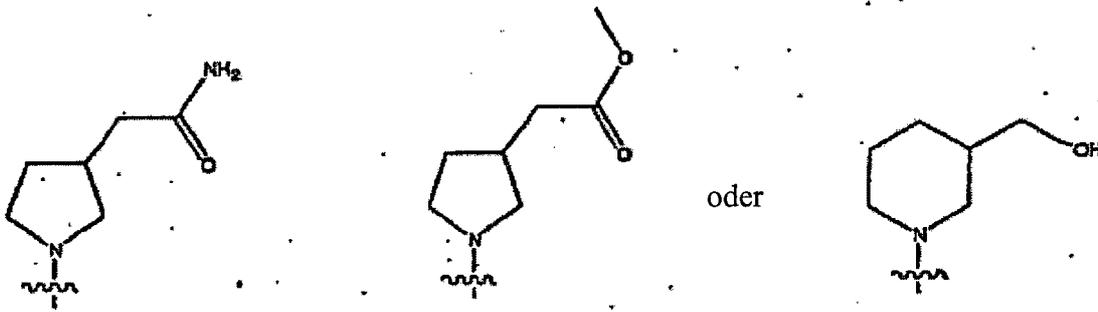
wobei  $R_5$  und  $R_6$  unabhängig für H, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, oder Aryl stehen, wobei der Substituent, falls vorhanden, wie in Anspruch 1 definiert ist, wobei, wenn  $R_1$ ,  $R_2$  und das Stickstoffatom zusammen



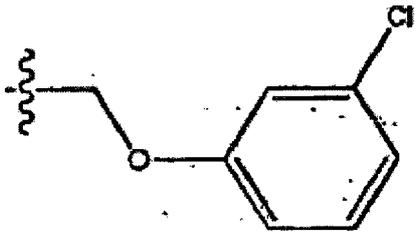
sind

$R_5$  Phenyl ist und  $R_6$  für H steht;

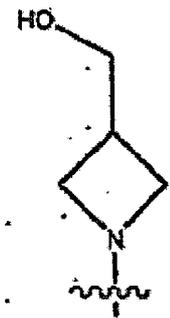
wobei, wenn  $R_1$ ,  $R_2$  und das Stickstoffatom zusammen



sind  
R<sub>5</sub>

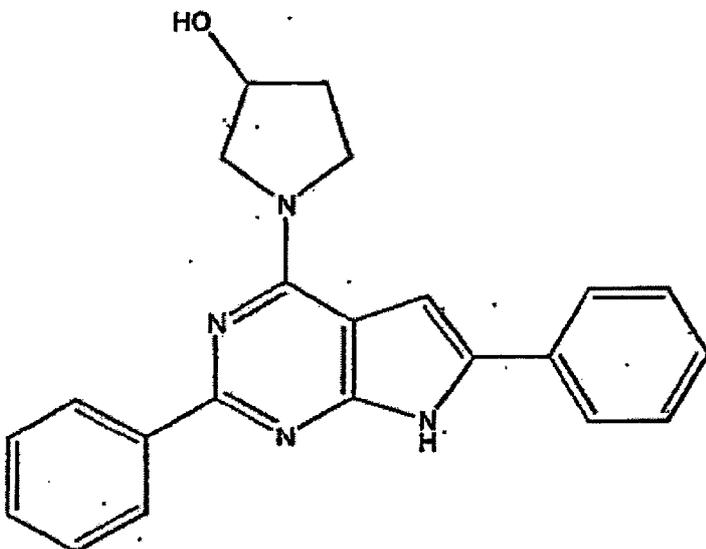


ist  
und R<sub>6</sub> für H steht; und  
wobei, wenn R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und das Stickstoffatom zusammen

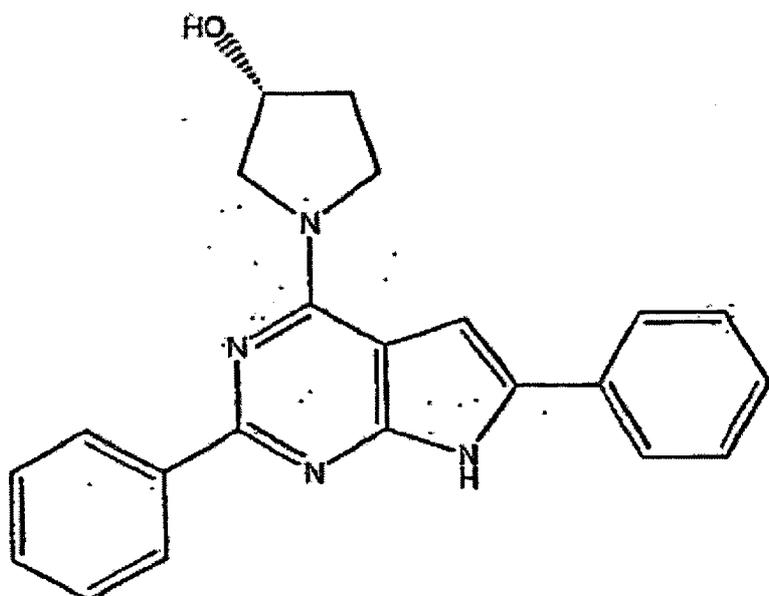


sind,  
R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> beide H sind.

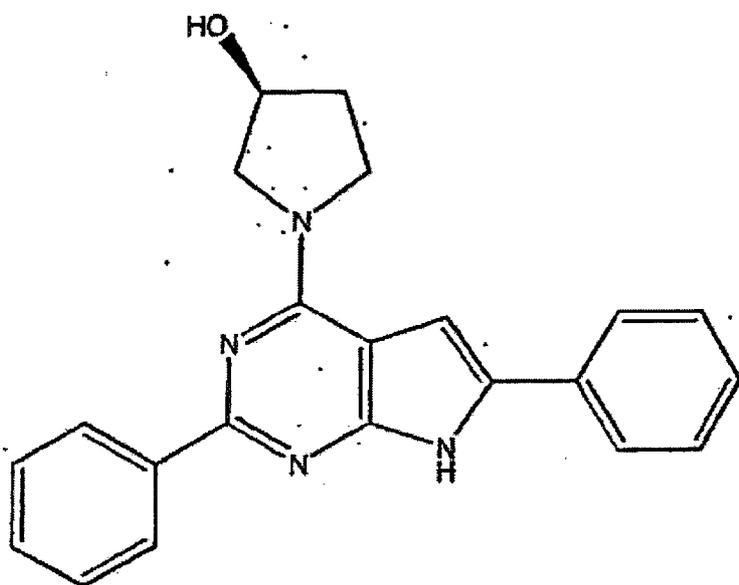
70. Verbindung gemäß Anspruch 69 mit der Struktur:



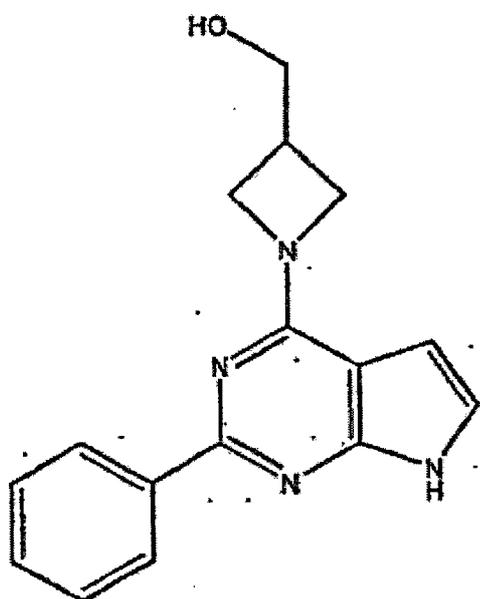
71. Verbindung gemäß Anspruch 70 mit der Struktur:



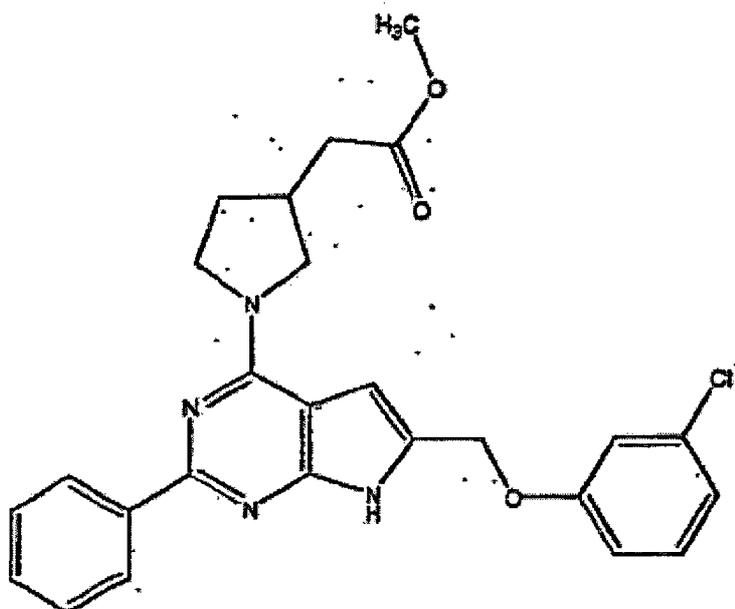
72. Verbindung gemäß Anspruch 70 mit der Struktur:



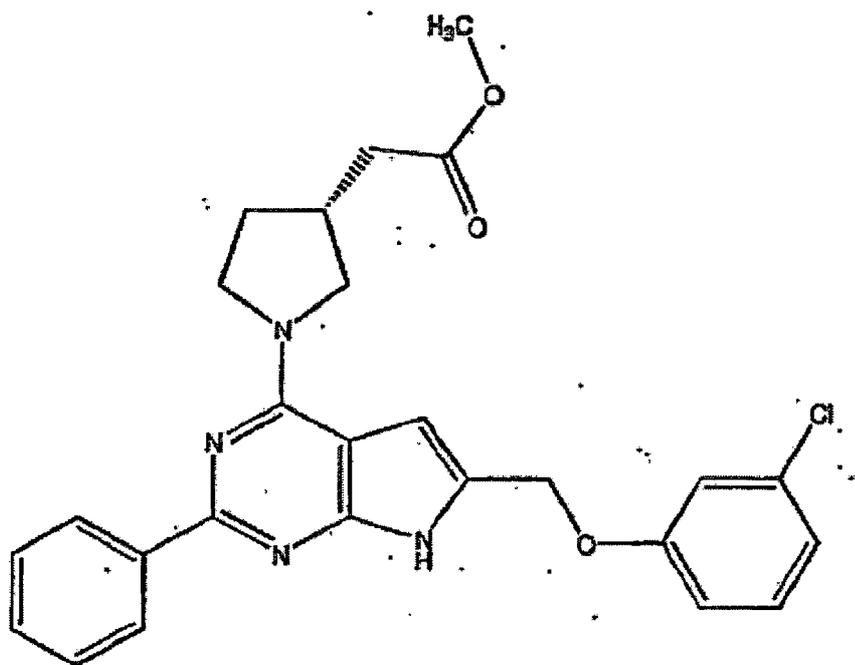
73. Verbindung gemäß Anspruch 69 mit der Struktur:



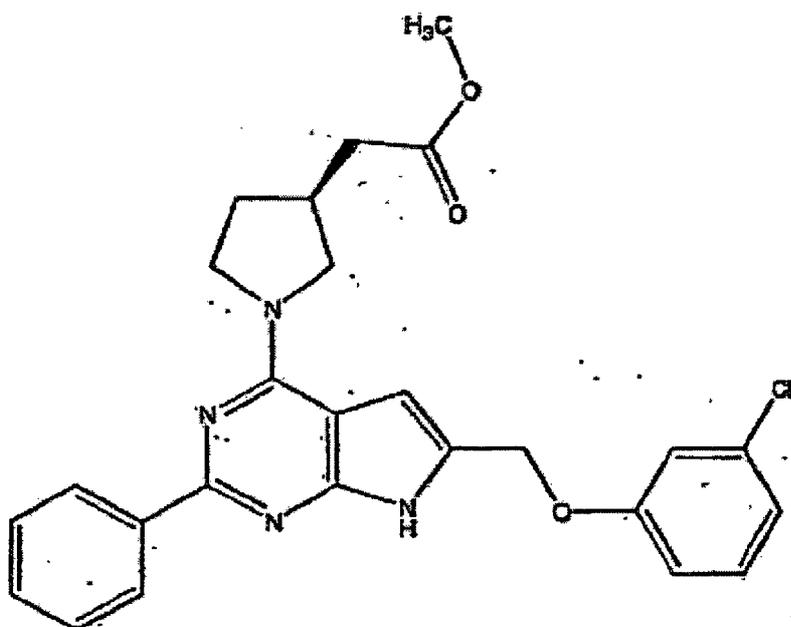
74. Verbindung gemäß Anspruch 69 mit der Struktur:



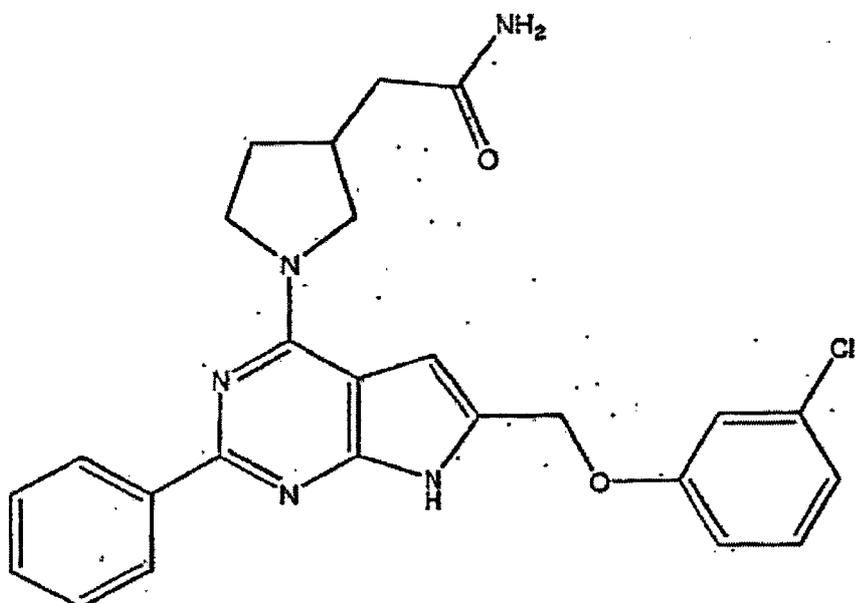
75. Verbindung gemäß Anspruch 74 mit der Struktur:



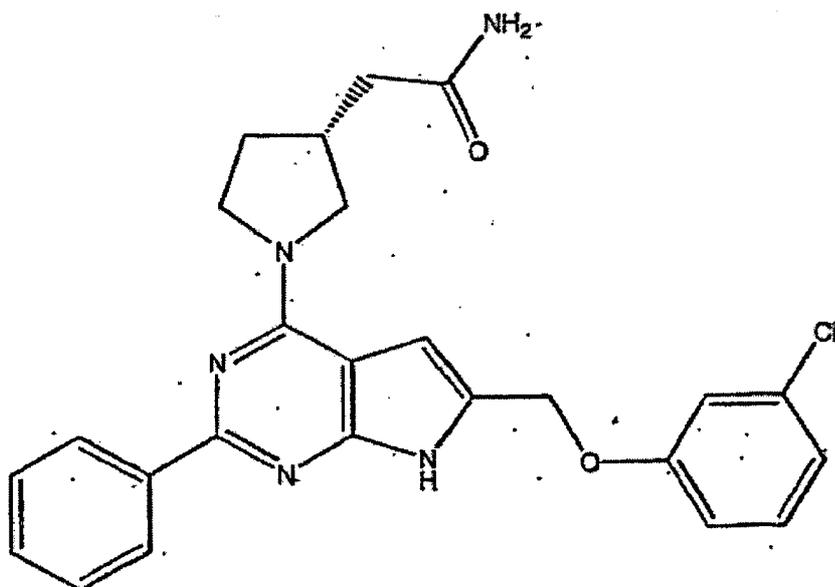
76. Verbindung gemäß Anspruch 74 mit der Struktur:



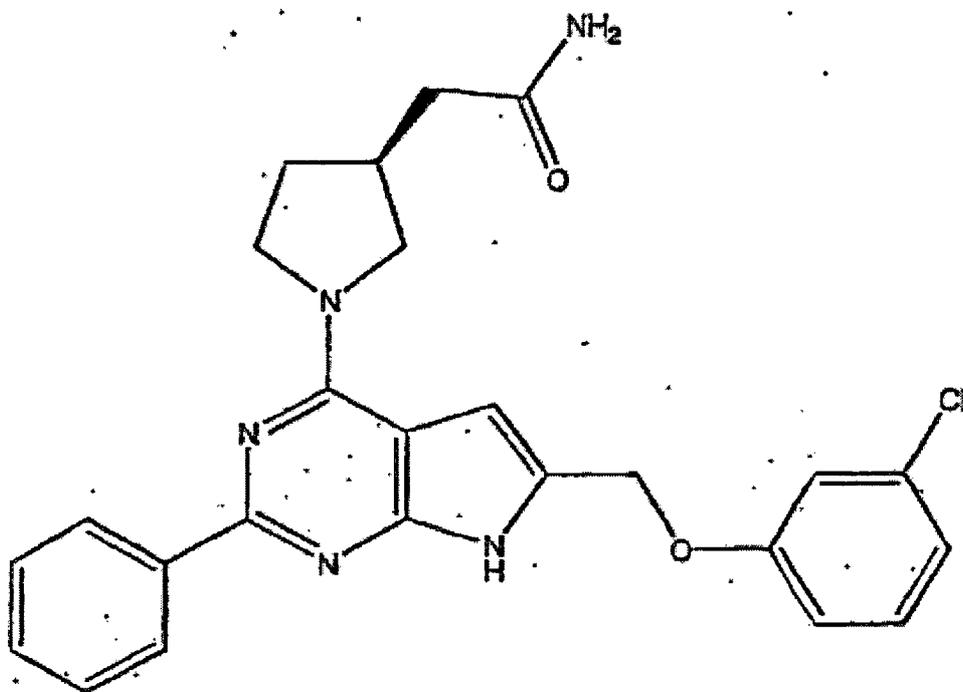
77. Verbindung gemäß Anspruch 69 mit der Struktur:



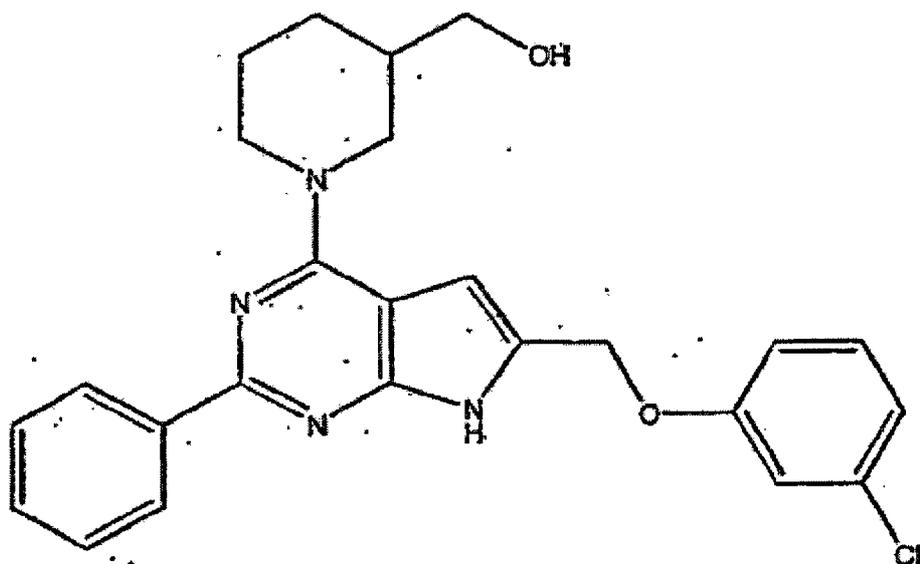
78. Verbindung gemäß Anspruch 77 mit der Struktur:



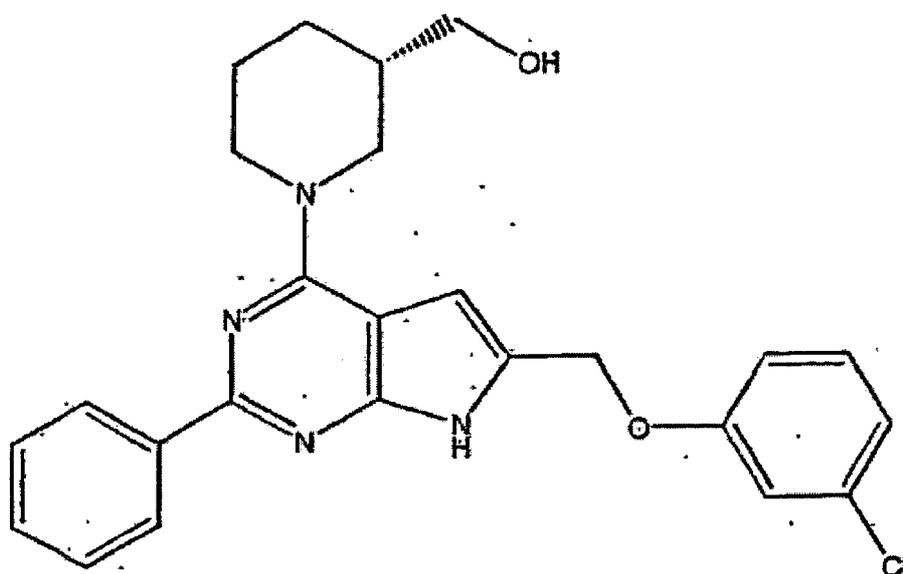
79. Verbindung gemäß Anspruch 77 mit der Struktur:



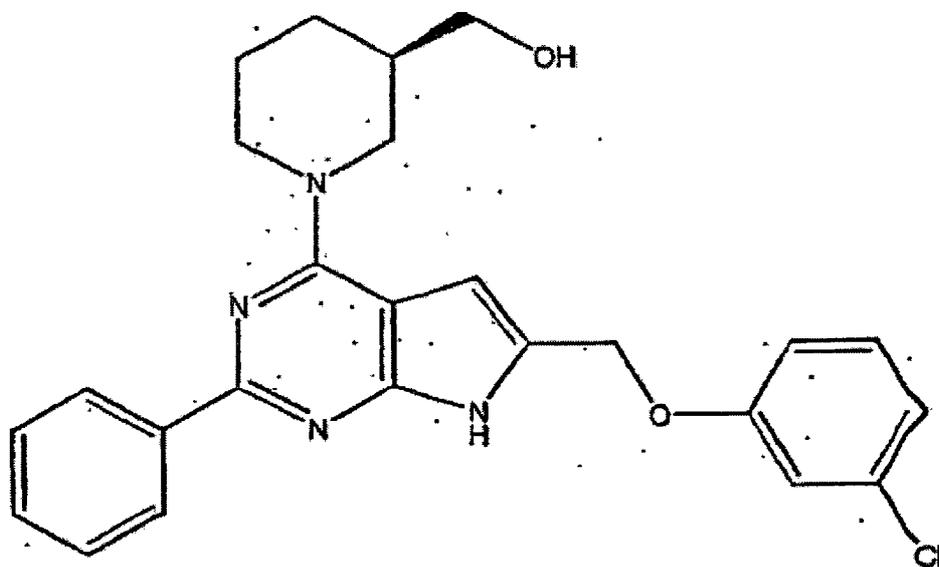
80. Verbindung gemäß Anspruch 69 mit der Struktur:



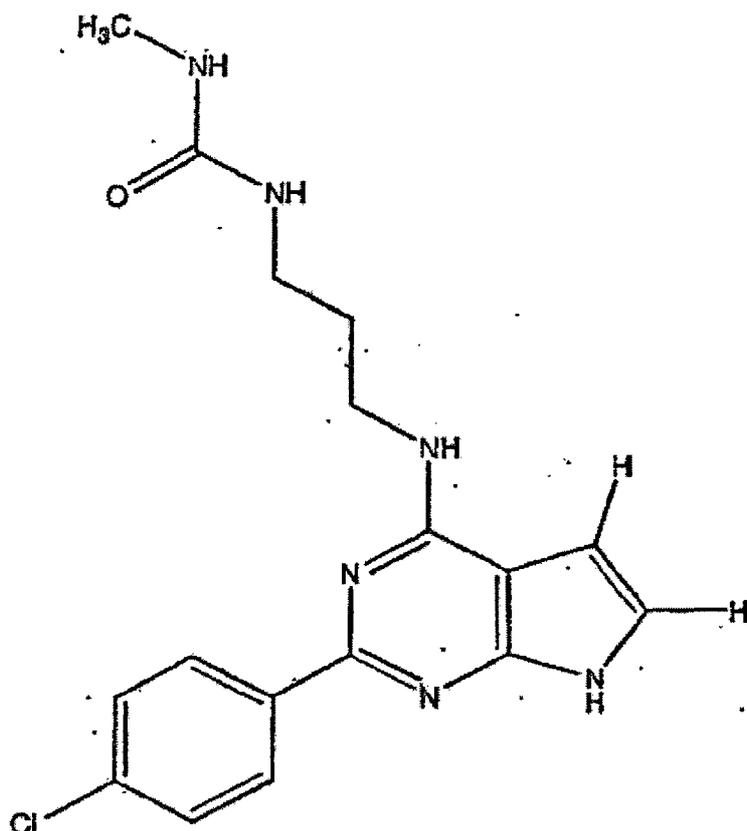
81. Verbindung gemäß Anspruch 80 mit der Struktur:



82. Verbindung gemäß Anspruch 80 mit der Struktur:



83. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Struktur:



84. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 46, 58, 69 oder 83 für die Herstellung eines Medikaments, welches zur Behandlung einer Erkrankung, die in Verbindung mit einem A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptor steht, bei einem Patienten, der solch einer Behandlung bedarf, nützlich ist.

85. Verwendung gemäß Anspruch 84 wobei der A<sub>3</sub>-Adenosinrezeptor mit Asthma, Überempfindlichkeit, Rhinitis, Heuschnupfen, Serumkrankheit, allergischer Vaskulitis, atopischer Dermatitis, Dermatitis, Psoriasis, Ekzem, idiopathischer pulmonarer Fibrose, eosinophiler Cholecystitis, chronischer Atemsweginfektion, hyper-eosinophilen Syndromen, eosinophiler Gastroenteritis, Ödem, Urticaria, eosinophiler Myocarditis, episodischem Angioödem mit Eosinophilie, entzündlicher Erkrankung des Darms, Colitis ulcerosa, allergischer Granulomatose, Karzinomatose, eosinophilem Granulom, familiärer Hystiozytose, Bluthochdruck, Mastzellendegranulation, Tumor, kardialer Hypoxie, zerebraler Ischämie, Diurese, Nierenversagen, neurologischer Störung, mentaler Störung, kognitiver Störung, myokardialer Ischämie, Bronchokonstriktion, Arthritis, Autoimmunerkrankung, Morbus Crohn, Graves-Krankheit, Diabetes, Multipler Sklerose, Anämie, Fertilitätsstörungen, Lupus erythematodes, Reperfusionsschaden, Gehirnarteriendurchmesser, Freisetzung von allergischen Mediatoren, Sklerodermie, Schlaganfall, globaler Ischämie, Störung des zentralen Nervensystems, kardiovaskulärer Störung, Nierenstörung, entzündlichen Störungen, gastrointestinaler Störung, Störung des Auges, allergischer Störung, Störung der Atemwege oder Störung des Immunsystems in Verbindung steht.

86. Wasserlösliches Prodrug, wobei das wasserlösliche Prodrug in vivo umgewandelt wird, um eine Verbindung gemäß Anspruch 2, 8, 9, 11, 21, 22, 33, 46, 58, 69 oder 83 herzustellen.

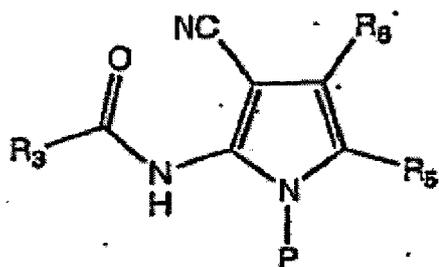
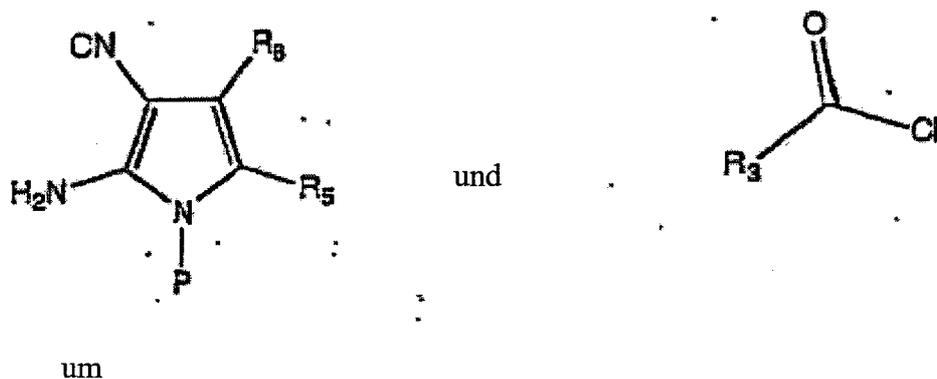
87. Prodrug gemäß Anspruch 86, wobei das Prodrug in vivo durch Esterase-katalysierte Hydrolyse umgewandelt wird.

88. Arzneimittel, umfassend das Prodrug gemäß Anspruch 86 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

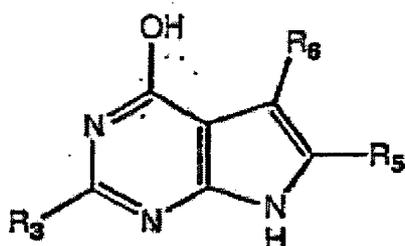
89. Arzneimittel gemäß Anspruch 88, wobei das Arzneimittel eine ophthalmische Formulierung ist.

90. Arzneimittel gemäß Anspruch 88, wobei das Arzneimittel eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung ist.

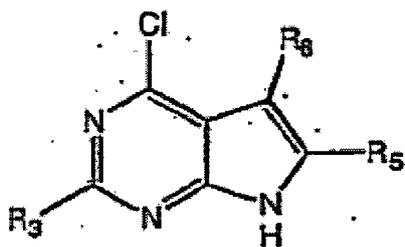
91. Arzneimittel gemäß Anspruch 88, wobei das Arzneimittel eine systemische Formulierung ist.
92. Verfahren zur Hemmung der Aktivität eines A3-Adenosinrezeptors in einer Zelle in vitro, welches das Inkontaktbringen der Zelle mit einer Verbindung gemäß Anspruch 46, 58, 69 oder 83 umfaßt.
93. Verfahren gemäß Anspruch 16, 39 oder 92, wobei die Zelle eine menschliche Zelle ist.
94. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 46, 58, 69 oder 83 für die Herstellung eines Medikaments, welches bei der Behandlung einer gastrointestinalen Störung bei einem Patienten nützlich ist.
95. Verwendung gemäß Anspruch 94, wobei die Störung Diarrhöe ist.
96. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 46, 58, 69 oder 83 für die Herstellung eines Medikaments, welches bei der Behandlung von Störungen der Atemwege bei einem Patienten nützlich ist.
97. Verwendung gemäß Anspruch 96, wobei die Störung Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, allergische Rhinitis oder eine Störung der oberen Atemwege ist.
98. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 46, 58, 69 oder 83 für die Herstellung eines Medikaments, welches bei der Behandlung von Schädigungen am Auge eines Patienten nützlich ist.
99. Verwendung gemäß Anspruch 98, wobei die Schädigung eine Schädigung der Netzhaut oder der Sehnervpapille ist.
100. Verwendung gemäß Anspruch 98, wobei die Schädigung akut oder chronisch ist.
101. Verwendung gemäß Anspruch 98, wobei die Schädigung das Ergebnis eines Glaukoms, eines Ödems, das Ergebnis von Ischämie, Hypoxie oder das eines Traumas ist.
102. Verwendung gemäß Anspruch 14, 17, 36, 84, 94, 96 oder 98, wobei der Patient ein Mensch ist.
103. Arzneimittel, umfassend eine beliebige Verbindung gemäß Anspruch 46, 58, 69 oder 83, einen pharmazeutisch verträglichen Träger und mindestens eines von Prostaglandinagonist, Muskarinagonist oder  $\beta$ -2-Antagonist.
104. Arzneimittel, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung gemäß Anspruch 46, 58, 69 oder 83 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
105. Arzneimittel gemäß Anspruch 104, wobei die therapeutisch wirksame Menge wirksam ist, um eine Störung der Atemwege oder eine gastrointestinale Störung zu behandeln.
106. Arzneimittel gemäß Anspruch 105, wobei die gastrointestinale Störung Diarrhöe ist.
107. Arzneimittel gemäß Anspruch 105, wobei die Störung der Atemwege Asthma, allergische Rhinitis oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist.
108. Arzneimittel gemäß Anspruch 40 oder 104, wobei das Arzneimittel eine ophthalmische Formulierung ist.
109. Arzneimittel gemäß Anspruch 19, 40 oder 104, wobei das Arzneimittel eine periokuläre, retrobulbäre oder intraokuläre Injektionsformulierung ist.
110. Arzneimittel gemäß Anspruch 19, 40 oder 104, wobei das Arzneimittel eine systemische Formulierung ist.
111. Arzneimittel gemäß Anspruch 19, 40 oder 104, wobei das Arzneimittel eine chirurgische Irrigationslösung ist.
112. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, umfassend die Schritte
  - a) Umsetzen von



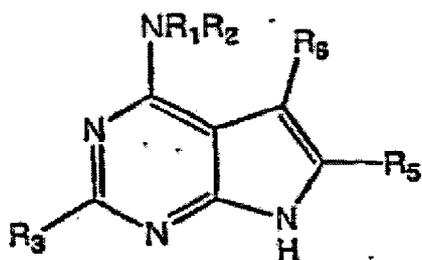
bereitzustellen,  
wobei P eine entfernbare Schutzgruppe ist;  
b) Behandeln des Produkts von Schritt a) unter Cyclisierungsbedingungen, um



bereitzustellen;  
c) Behandeln des Produkts von Schritt b) unter geeigneten Bedingungen, um

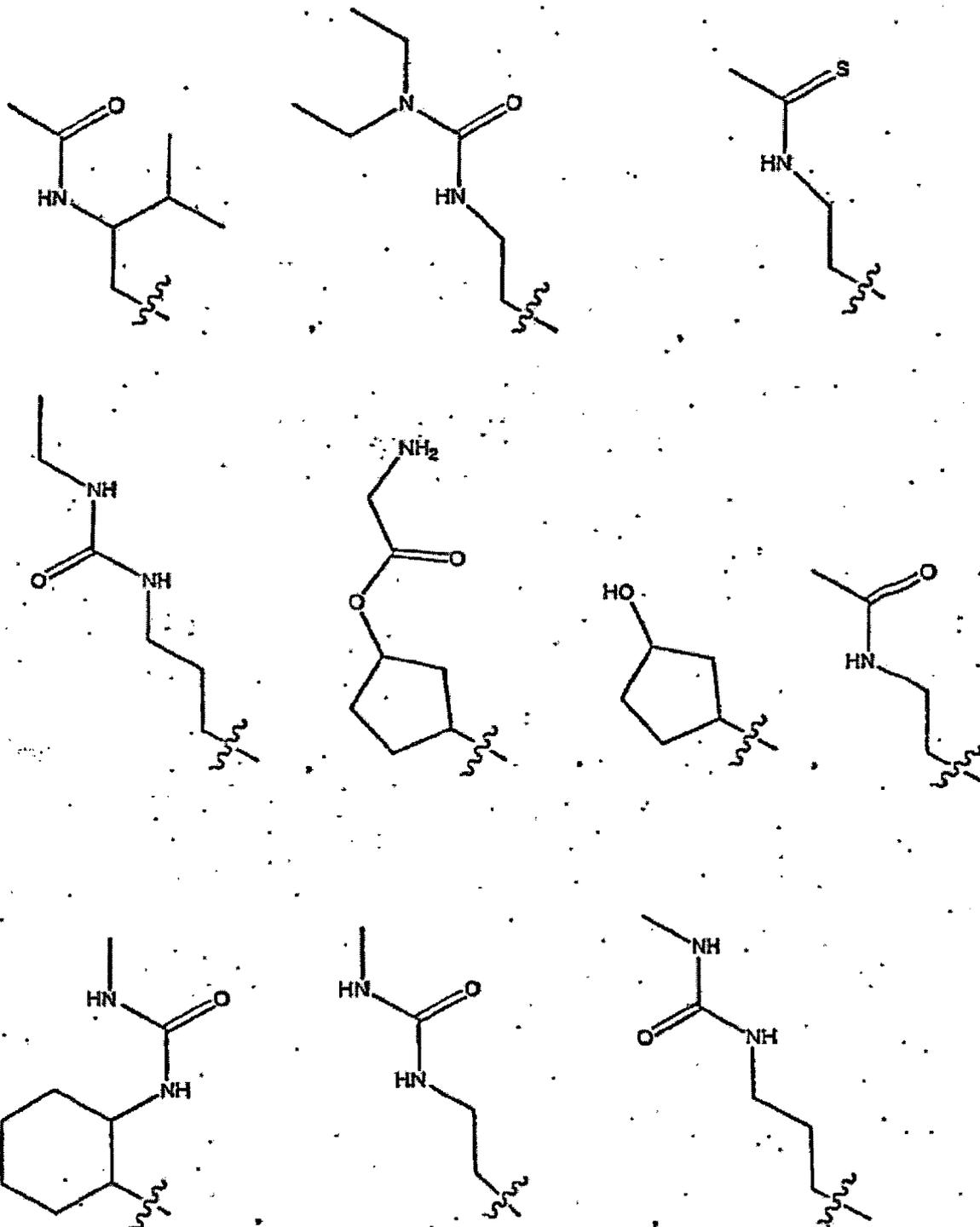


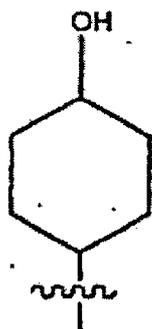
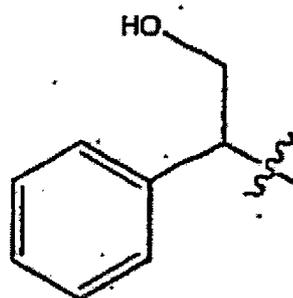
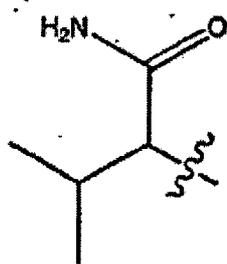
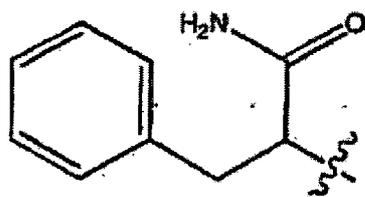
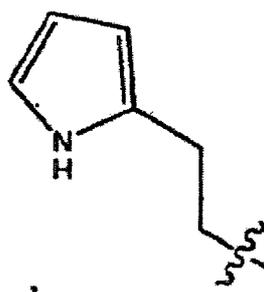
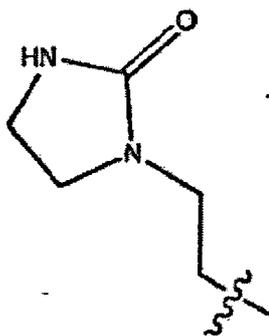
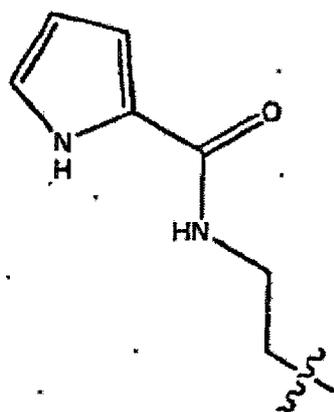
bereitzustellen; und  
d) Behandeln des chlorierten Produkts von Schritt c) mit  $\text{NHR}_1\text{R}_2$ , um



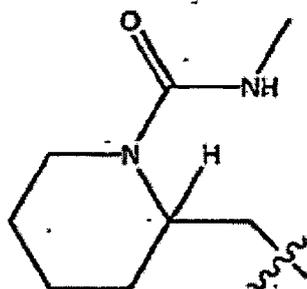
bereitzustellen,  
wobei

R<sub>1</sub> gleich

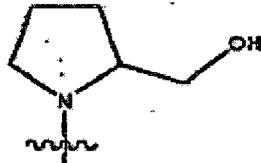
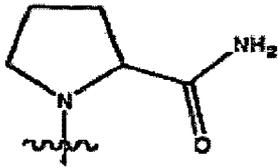
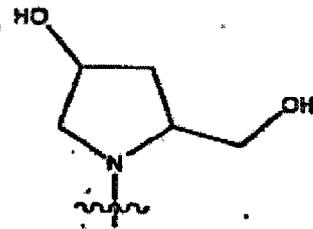
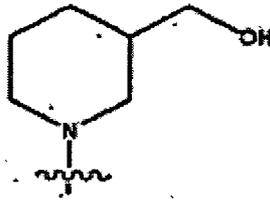
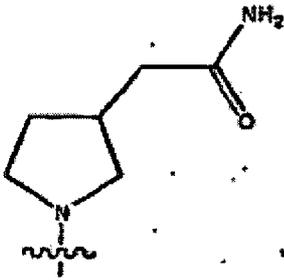
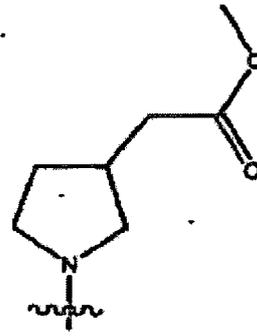
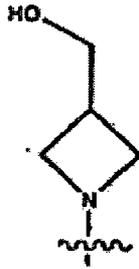
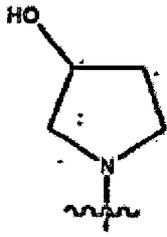




oder



ist; und  
 $R_2$  für H steht; oder  
 $NR_1R_2$  zusammen

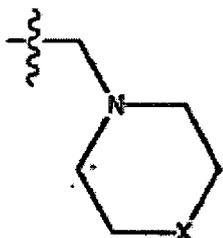
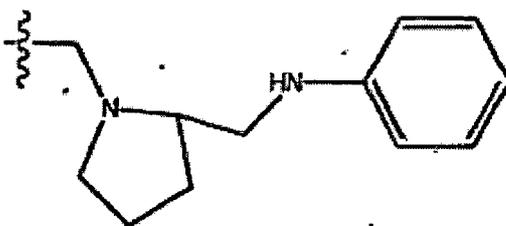
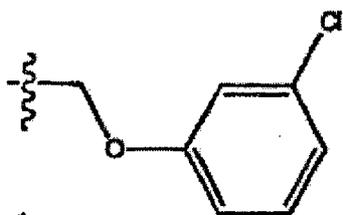


sind,

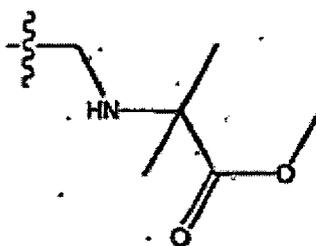
wobei  $R_3$  wie in Anspruch 1 definiert ist;

wobei  $R_5$  für H,  $CH_3$ , substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Aryl oder Phenyl steht,

wobei der Substituent, falls vorhanden, wie in Anspruch 1 definiert ist,



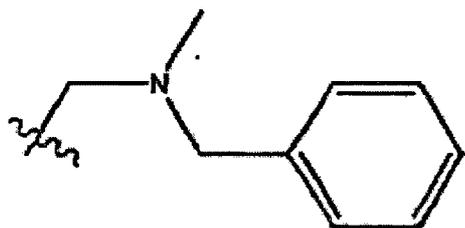
oder



wobei X gleich O oder S ist;

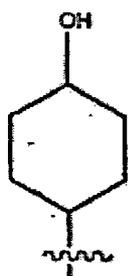
und

wobei R<sub>6</sub> für H, CH<sub>3</sub>, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl oder



steht,

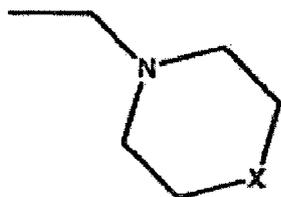
wobei, wenn R<sub>1</sub> gleich



ist,

R<sub>3</sub> Phenyl ist;

R<sub>5</sub>

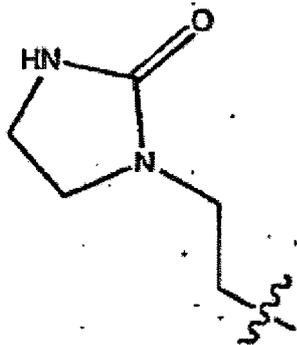


ist,

und R<sub>6</sub> für H steht;

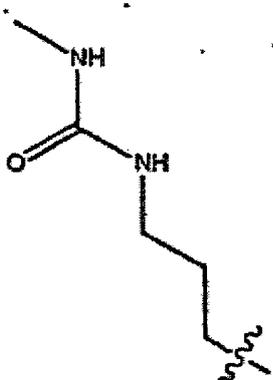
wobei X für O oder S steht;

wobei, wenn  $R_1$  gleich



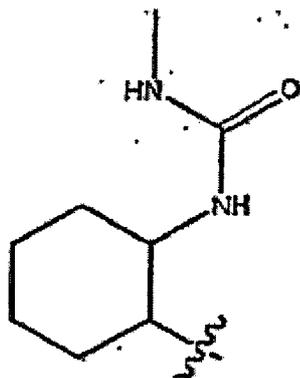
ist,

$R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$  Phenyl ist und  $R_6$  für H steht;  
 wobei, wenn  $R_1$

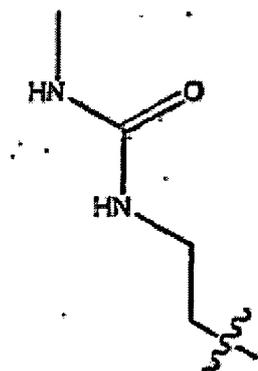


ist,

$R_3$  4-Chlorphenyl ist;  
 $R_5$  und  $R_6$  jeweils H sind;  
 wobei, wenn  $R_1$

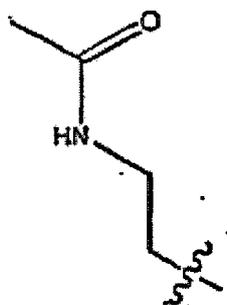


oder

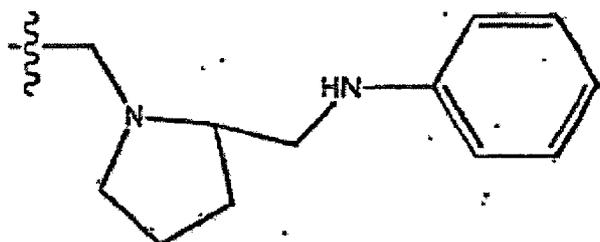


ist,

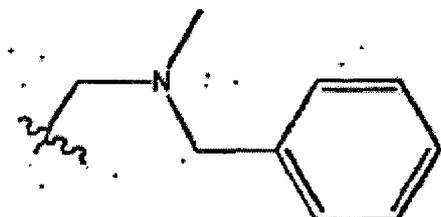
$R_5$  und  $R_6$  jeweils unabhängig H oder Alkyl sind;  
 wobei, wenn  $R_1$



ist,  
 $R_3$  Phenyl ist; und  
 $R_5$  und  $R_6$  beide H sind, oder  
 $R_3$  Phenyl ist;  
 $R_5$



ist,  
 und  $R_6$  für H steht, oder  
 $R_3$  4-Pyridyl ist;  
 $R_5$  für CH<sub>3</sub> steht und  $R_6$



ist.

113. Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2, 8, 9 oder 11 für die Herstellung eines Medikaments, welches bei der Behandlung einer Erkrankung, die in Verbindung mit einem A1-Adenosinrezeptor steht, bei einem Patienten, der einer solcher Behandlung bedarf, nützlich ist, wobei die Erkrankung in Verbindung mit dem A1-Adenosinrezeptor Antidiurese, Bradykardie, Bronchitis, Bronchokonstriktion, Alzheimer-Krankheit, Herzrhythmusstörungen, kardiale Hypoxie, Bluthochdruck, Entzündung, negative kardiale Inotropie und Dromotropie, Nierenversagen, Sedation ist, oder in Verbindung mit Transmitterfreisetzung, respiratorischer Epithelie, Kontraktion der glatten Muskulatur, die einer respiratorischen Epithelie zugrunde liegt, Vasokonstriktion oder Mastzellendegranulation steht.

114. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2, 8, 9 oder 11 für die Herstellung eines Medikaments, welches zur Gedächtnissteigerung eines Patienten nützlich ist.

115. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 21, 22 oder 33 für die Herstellung eines Medikaments, welches zur Behandlung einer Erkrankung, die in Verbindung mit einem A2a-Adenosinrezeptor steht, bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, nützlich ist, wobei die Erkrankung in Verbindung mit dem A2a-Adenosinrezeptor Parkinsonsche Krankheit oder Glaukom ist.

116. Verbindung gemäß Anspruch 21, wobei, falls  $NR_1R_2$  zusammen einen 2-Aminocarbonyl-Pyrrolidinring bilden,  $R_3$  substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridin ist, wobei der Substituent Halogen, Hydroxyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Arylcarbonyloxy, Alkoxy carbonyloxy, Aryloxy carbonyloxy, Carboxylat, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Phosphat, Phosphonat, Phosphinat, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Arylamino, Diarylamino, Alkylarylamino, Acylamino, Alkylcarbonylamino, Arylcarbonyla-

mino, Carbamoyl, Ureido, Amidino, Imino, Sulfhydryl, Alkylthio, Arylthio, Thiocarboxylat, Sulfate, Sulfonat, Sulfamoyl, Sulfonamido, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Heterocyclyl oder Alkylaryl ist.

117. Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 46, 58, 69 oder 83 für die Herstellung eines Medikaments, welches bei der Behandlung einer Erkrankung, die in Verbindung mit einem A3-Adenosinrezeptor steht, bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, nützlich ist, wobei die Erkrankung in Verbindung mit dem A3-Adenosinrezeptor myokardiale Ischämie, Bronchitis oder Bronchokonstriktion ist.

118. Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 46, 58, 69 oder 83 für die Herstellung eines Medikaments, welches bei der Behandlung von Entzündungen des Auges in Verbindung mit dem A3-Adenosinrezeptor bei einem Patienten nützlich ist.

119. Verwendung der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 46, 58, 69 oder 83 für die Herstellung eines Medikaments, welches bei der Behandlung einer Erkrankung, die in Verbindung mit einem A3-Adenosinrezeptor steht, bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, nützlich ist, wobei die Erkrankung in Verbindung mit dem A3-Adenosinrezeptor mit Mastzellendegranulation in Verbindung steht.

120. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 46, 58, 69 oder 83 für die Herstellung eines Medikaments, welches bei der Behandlung einer Erkrankung, die in Zusammenhang mit einem A3-Adenosinrezeptor steht, bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, nützlich ist, wobei die Erkrankung in Verbindung mit dem A3-Adenosinrezeptor Asthma, Glaukom, Retinopathie, okuläre Ischämie oder Makulardegeneration ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen