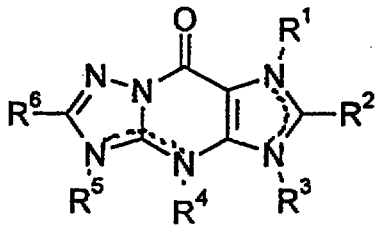
Neue Triazolopurine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Triazolopurin-Derivate sowie Triazolopurin-Grundkörper, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die neuen Triazolopurinderivate besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin

R^1 oder R^3 Wasserstoff, ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl, C_2-C_{10}-Alkenyl- oder C_2-C_{10}-Alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_4-C_8-Cycloalkenyl oder ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_8-Cycloalkinyl;

R^1 oder R^3 ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkenyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl- oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, ein gegebenenfalls substituierter 5,6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatome ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält,wobei der Heterocylus über ein Kohlenstoffatom des Ringes verknüpft ist;

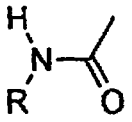
R^1 oder R^3 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonyl, A-O-CO- worin A die Bedeutung eines gegebenenfalls substituierten 5, 6 oder 7-gliedrigen Heterocyclus hat, der als Heteroatome ein oder

mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei A über ein Kohlenstoffatom des Ringes verknüpft ist,

R^1 oder R^3 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyl, C_2-C_{10}-Alkenylsulfony, C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyl,
ein Rest A-SO_2- worin A die oben genannte Bedeutung aufweist und über ein Kohlenstoffatom des Rings verknüpft ist;

R^1 oder R^3 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyl,
ein Rest A-CO- worin A die zuvor genannte Bedeutung hat;

R^1 oder R^3 ein Rest der allgemeinen Formel



worin

R Wasserstoff, Phenyl, substituiertes Phenyl, ein gegebenenfalls substituiertes Benzyl, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte C_1-C_{10}-Alkyl-, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl-, C_2-C_{10}-Alkenyl- oder C_2-C_{10}-Alkinylgruppe, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl,substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino substituiert sein kann, bedeutet;

R^2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Halogen, Nitro, CF_3, COOH, Mercapto, C_1-C_6-Alkylmercapto, ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes

C_5-C_8-Cycloalkanon, ein gegebenenfalls substituiertes C_4-C_8-Cycloalkenyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_8-Cycloalkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkenyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-Cylcloalkyl-C_2-C_6-akenyl, oder C_3-C_8-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl;

R^2 ein gegebenenfalls substituierter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei der Stickstoff gegebenenfalls substituiert sein kann und der Heterocyclus über ein C-Atom oder N-Atom direkt oder über eine C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, oder C_2-C_6-Alkinylbrücke angeknüpft sein kann;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyl, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonyl- oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyl;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonyloxy- oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyloxy;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonylamino, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonylamino- oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonylamino, oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonylamino;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_{10}-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_{10}-Alkyl-C_2-C_{10}-alkenylaminocarbonyl-, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonyl, C_2-C_{10}-Dialkenylaminocarbonyl, C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonyl oder C_1-C_{10}-Alkyl-C_2-C_{10}-alkinylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonyl;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonylamino, C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonylamino oder C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxycarbonylamino;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonyloxy;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl-N-amidino, C_2-C_{10}-Alkenyl-N-amidino oder C_2-C_{10}-Alkinyl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl-N-amidino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-N-amidino;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxy, C_2-C_{10}-Alkenyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxy;

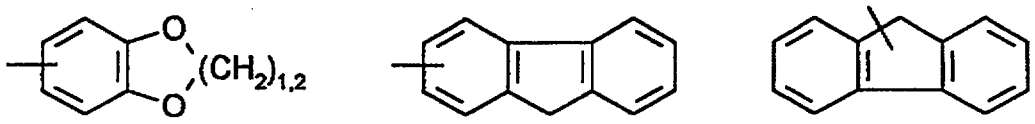
R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonyl, C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonyl oder C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxycarbonyl;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyloxy- oder C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylcarbonyloxy;

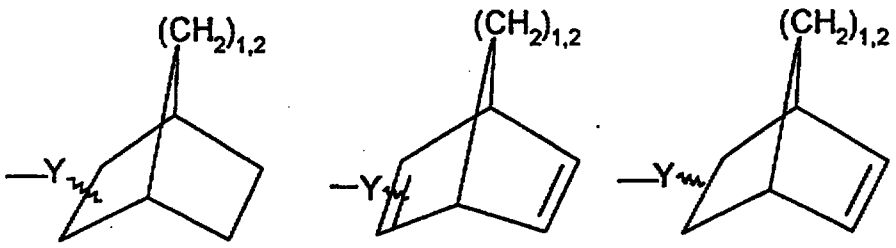
R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylthio, C_2-C_{10}-Alkenylthio oder C_2-C_{10}-Alkinylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylthio oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylthio;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes Amin, bevorzugt NR^8R^9;

R^2 ein gegebenenfalls substituierte Rest der Formel

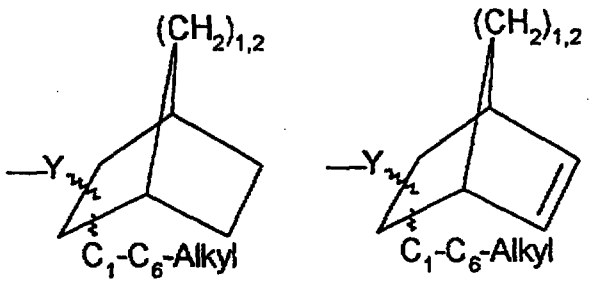


R^2 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



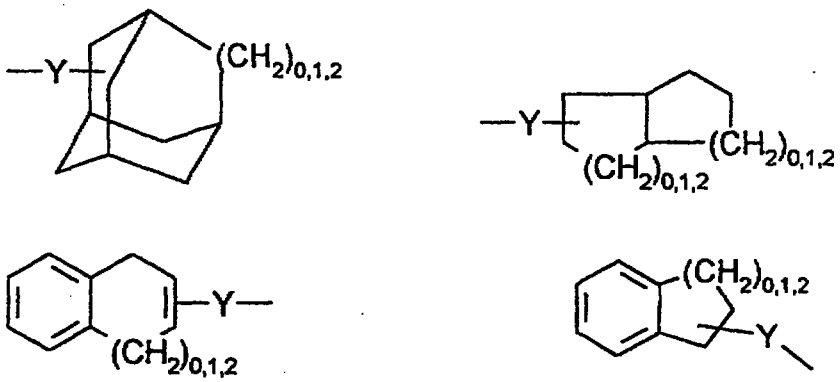
wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

R^2 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

R^2 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

R^4 oder R^5 ein Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl, C_2-C_{10}-Alkenyl- oder C_2-C_{10}-Alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_4-C_8-Cycloalkenyl oder ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_8-Cycloalkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkenyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituierter 5,6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatome ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff,

Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei der Heterocylus über ein Kohlenstoffatom des Rings gebunden ist;

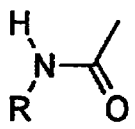
R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonyl;

R^4 oder R^5 A-O-CO- worin A die Bedeutung eines gegebenenfalls substituierten 5, 6 oder 7-gliedrigen Heterocyclus hat, der als Heteroatome ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyl, C_2-C_{10}-Alkenylsulfony, C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyl, ein Rest A-SO_2- worin A die oben genannte Bedeutung aufweist und über ein Kohlenstoffatom des Rings verknüpft ist;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyl, ein Rest A-CO- worin A die zuvor genannte Bedeutung hat;

R^4 oder R^5 ein Rest der allgemeinen Formel



worin

R Wasserstoff, Phenyl, substituiertes Phenyl, ein gegebenenfalls substituiertes Benzyl, eine gegebenenfalls substituierte

Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte C_1-C_{10}-Alkyl-, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl-, C_2-C_{10}-Alkenyl- oder C_2-C_{10}-Alkinylgruppe, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl,substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino substituiert sein kann, bedeutet;

R^6 Wasserstoff, Hydroxy, -CHO, Amino, Halogen, Nitro, CF_3, COOH, Mercapto, C_1-C_6-Alkylmercapto, ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_5-C_8-Cycloalkanon, ein gegebenenfalls substituiertes C_4-C_8-Cycloalkenyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_8-Cycloalkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkenyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-Cylcloalkyl-C_2-C_6-alkenyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl;

R^6 ein gegebenenfalls substituierter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei der Stickstoff gegebenenfalls substituiert sein kann und der Heterocyclus über ein C-Atom oder N-Atom direkt oder über eine C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl oder C_2-C_6-Alkinylbrücke angeknüpft sein kann;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyl, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonyl oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyl;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonyloxy- oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyloxy, ein

gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyloxy;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonylamino, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonylamino oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonylamino;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_{10}-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_{10}-Alkyl-C_2-C_{10}-alkenylaminocarbonyl, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonyl, C_2-C_{10}-Dialkenylaminocarbonyl, C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonyl oder C_1-C_{10}-Alkyl-C_2-C_{10}-alkinylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonyl;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonylamino, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonylamino oder C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonylamino;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonylamino, C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonylamino oder C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxycarbonylamino;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonyloxy;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl-N-amidino, C_2-C_{10}-Alkenyl-N-amidino- oder C_2-C_{10}-Alkinyl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl-N-amidino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-N-amidino;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxy, C_2-C_{10}-Alkenyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxy;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyl;

R^6 ein Rest A-CO-, worin A die zuvor genannte Bedeutung hat;

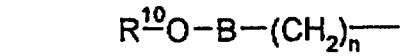
R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonyl, C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonyl oder C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxycarbonyl;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyloxy- oder C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylcarbonyloxy;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylthio, C_2-C_{10}-Alkenylthio- oder C_2-C_{10}-Alkinylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylthio oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylthio;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl, C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl oder C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkycarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl oder Heteroarylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl;

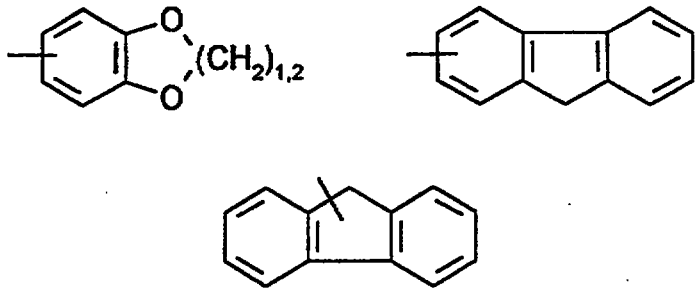
R^6 ein gegebenfalls substituierter Rest der Formel



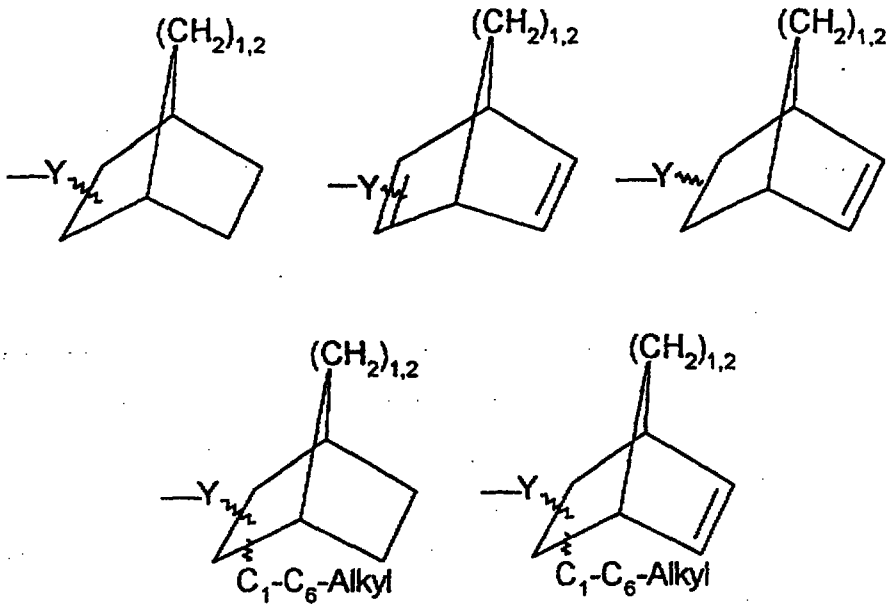
mit n=1, 2, 3 oder 4, wobei B ein C_6-C_{10}-Aryl oder eine Einfachbindung bedeutet;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes Amin, bevorzugt NR^8R^9;

R^6 ein gegebenenfalls substituierte Rest der Formel

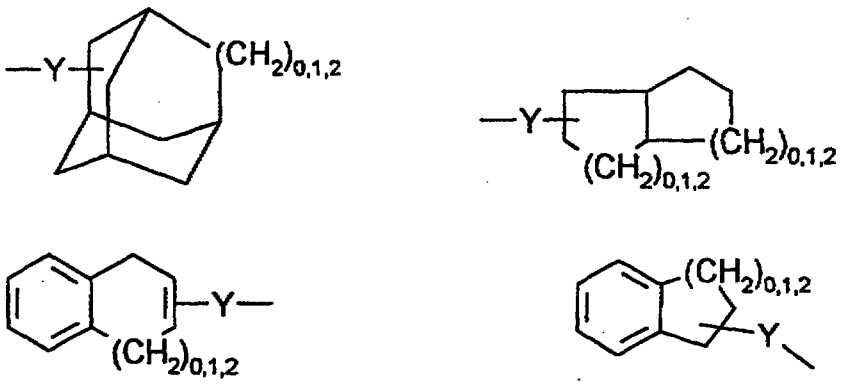


R^6 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

R^6 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

R^8 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 - bevorzugt eine Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Amino, substituiertes Amino, C_1 bis C_8 - bevorzugt C_1 bis C_4-Alkyloxy substituiert sein kann, $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ mit m = 1, 2, 3 oder 4;

R^8 ein direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, -OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH, =O, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^8 ein bicyclischer direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, -OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH, =O, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^9 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 - bevorzugt 1 - 4 - Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Amino, substituiertes Amino, C_1 bis C_8, bevorzugt C_1 bis C_4-Alkoxy substituiert sein kann, -$(CH_2)_m$-$NHCOOR^{10}$ mit m 1, 2, 3 oder 4;

R^9 ein direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, -OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH, =O, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^9 ein bicyclischer, direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, -OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH, =O, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$ substituiert sein kann,

oder
R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

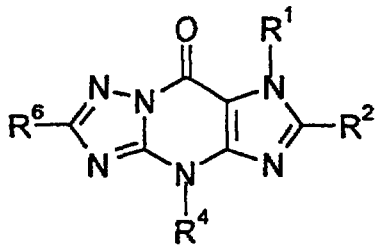
$-(CH_2)_n$-Phenyl,
$-(CH_2)_n-NH_2$, = O, ein Ketal - bevorzugt $-O-CH_2-CH_2-O-$,
$-(CH_2)_nNH-C_1-C_4$-Alkyl,
$-(CH_2)_n-N(C_1-C_8\text{-Alkyl})_2$,
$-(CH_2)_n-NHCOOR^{10}$, (n = 2, 3, 4,), Halogen,
$-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$,
-OH, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2-R^{10}$;

R^{10} Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, C_2-C_4-Alkinyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OCH_3 substituiert ist, bedeuten können,

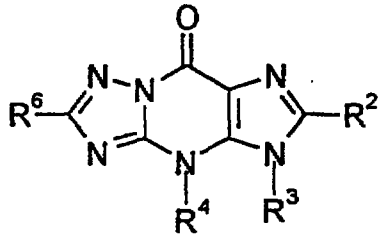
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Die gestrichelten Linien zwischen den Stickstoffatomen der zuvor genannten allgemeinen Formel I sollen die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreiben, sodaß die Reste R^1 und R^3 beziehungsweise R^4 und R^5 nicht gleichzeitig vorhanden sein können.

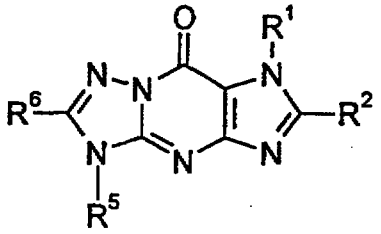
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bilden die folgenden Isomere:



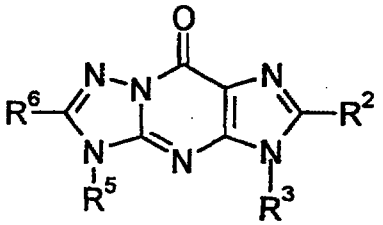
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

wobei die Isomere der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib) bevorzugt sind, insbesondere solche worin R^1 oder R^3 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl sind. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) und (Ib), worin R^1 und R^3 Wasserstoff bedeuten - in diesem Fall sind die Isomere (Ia) und (Ib) Tautomere.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) bis (Id) worin

R^1 oder R^3 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Benzyl, bevorzugt Wasserstoff;

R^2 Wasserstoff, ein C_1-C_8-Alkyl-, C_2-C_8-Alkenyl- oder C_2-C_8-Alkinyl-Rest, der durch -CN, $-CH_2NR^8R^9$, OH (auch Mehrfachsubstitution möglich), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, $-NHCOOR^{10}$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONHPhenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, =O, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $OCONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl-substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

R^2 Phenyl-C_1-C_6-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C_1-C_4-alkyl-, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen, der Reste -C_1-C_3-Alkyl, -CN, NR^8R^9, -NO_2, -OH, $-OR^{10}$, $-CH_2$-NH-SO_2-R^{10}, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2$-$CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2$-CH_2-NR^8R^9, $-CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CF_3$, Cyclopropyl, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2$-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, -CH=CH-R^{12}, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2$-O-$CONR^8R^9$, $-CH_2$-CH_2-O-$CONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^2 C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkenyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt einen- der Reste -CN, NR^8R^9, =O, -OH, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2$-$CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2$-CH_2-NR^8R^9, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2$-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, -CH=CH-R^{12}, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2$-O-$CONR^8R^9$, $-CH_2$-CH_2-O-$CONR^8R^9$, durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^2 einen Rest der Formel

A-C_1-C_6-Alkyl-, A-CONH-C_1-C_6-Alkyl-, A-CONH-C_2-C_6-Alkenyl-, A-CONH-C_2-C_6-Alkinyl-, A-NH-CO-C_1-C_6-Alkyl, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkenyl, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkinyl, A-C_2-C_6-Alkenylen, A-C_2-C_6-Alkinylen oder A-, wobei A ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, -OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -$CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$, -$CONR^8R^9$, -COR^{11},-SO_2-R^{10}oder -$CONR^8R^9$ substituiert sein kann;

R^2 C_3 - C_7-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopentyl oder Cyclohexyl, das gegebenenfalls durch = O, -OH, -OR^{10}, $OCOR^{10}$ oder -OCOPyridyl substituiert ist;

R^2 Phenyl, das gegebenenfalls durch -OH, Halogen, -OR^{10}, C_1-C_4-Alkyl, - bevorzugt -CH_3-, -NH_2, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$, -OCH_2COOR^{10}, -CN oder -$OCH_2CONR^8R^9$ substituiert ist;

R^2 einen gegebenenfalls durch C_1-C_4- Alkyl, bevorzugt Methyl substituierten Norbornan-, Norbornen-, C_3-C_6-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest;

R^2 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach durch Methoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert ist;

R^2 ein [3,3,0]-Bicyclooctan-, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

R^2 ein C-verknüpftes Piperidin oder Furan;

R^2 ein Amin der allgemeinen Formel NR^8R^9;

R^4 oder R^5 Wasserstoff, ein gegebenenfalls verzweigter C_1-C_8-Alkyl-, C_2-C_8-Alkenyl- oder C_2-C_8-Alkinyl-Rest, der durch -CN, $-CH_2NR^8R^9$, OH (auch Mehrfachsubstitution möglich), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONHPhenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, =O, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $OCONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl-substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

R^4 oder R^5 Phenyl-C_1-C_6-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C_1-C_4-alkyl-, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen, der Reste, -C_1-C_3-Alkyl, -CN, NR^8R^9, $-NO_2$, -OH, $-OR^{10}$, $-CH_2-NH-SO_2-R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CF_3$, Cyclopropyl, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituierter C_3-C_7-Cycloalkylrest;

R^4 oder R^5 C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkenyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch -CN, NR^8R^9, =O, -OH, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$,

$-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

R^4 oder R^5 einen Rest der Formel

A-C_1-C_6-Alkyl, A-CONH-C_1-C_6-Alkyl, A-CONH-C_2-C_6-Alkenyl, A-CONH-C_2-C_6-Alkinyl, A-NH-CO-C_1-C_6-Alkyl, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkenyl, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkinyl, A-C_2-C_6-Alkenyl oder A-C_2-C_6-Alkinyl, wobei A ein C- oder N- verknüpfter Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$ oder $-CONR^8R^9$ substituiert sein kann;

R^6 Wasserstoff, ein C_1-C_8-Alkyl-, C_2-C_8-Alkenyl- oder C_2-C_8-Alkinyl-Rest, der durch -CN, $-CH_2NR^8R^9$, OH (auch Mehrfachsubstitution möglich), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, $-NHCOOR^{10}$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONHPhenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$,$-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$,$-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $OCONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl-substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

R^6 Phenyl-C_1-C_6-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C_1-C_4-alkyl-, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere der Reste -C_1-C_3-Alkyl, -CN, NR^8R^9, -NO_2, -OH, -OR^{10}, -CH_2-NH-SO_2-R^{10}, -$NHCOR^{10}$, -$NHCONR^8R^9$, Halogen, -$OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, -OCH_2COOH, -OCH_2COOR^{10}, -CH_2OCOR^{10}, -SO_2R^7, -OCH_2-$CONR^8R^9$, -OCH_2CH_2OH, -OCH_2-CH_2-NR^8R^9, -$CONHSO_2R^{10}$, -$OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, -$COOR^{10}$, -CF_3, Cyclopropyl, -$CONR^8R^9$, -CH_2OH, -CH_2OR^{10}, -CHO, -SR^{10}, -SOR^{10}, -SO_2R^{10}, -SO_3H, -$SO_2NR^8R^9$, -OCH_2-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, -$CH=NOR^{10}$, -COR^{11}, -$CH(OH)R^{11}$, -$CH(OR^{10})_2$, -$NHCOOR^{10}$, -$CH_2CONHSO_2R^{10}$, -CH=CH-R^{12}, -$OCONR^8R^9$, -CH_2-O-$CONR^8R^9$, -CH_2-CH_2-O-$CONR^8R^9$, -CO-R^{10}, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, gegebenenfalls ein- oder mehrfach - bevorzugt einfach - durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^6 C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkenyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt einen- der Reste -CN, NR^8R^9, =O, -OH, -OR^{10}, -NR^8R^9, -$NHCOR^{10}$, -$NHCONR^8R^9$, Halogen, -$OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, -OCH_2COOH, -OCH_2COOR^{10}, -CH_2OCOR^{10}, -SO_2R^7, -OCH_2-$CONR^8R^9$, -OCH_2CH_2OH, -OCH_2-CH_2-NR^8R^9, -$OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, -$COOR^{10}$, -$CONR^8R^9$, -CH_2OH, -CH_2OR^{10}, -CHO, -SR^{10}, -SOR^{10}, -SO_2R^{10}, -SO_3H, -$SO_2NR^8R^9$, -OCH_2-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, -$CH=NOR^{10}$, -COR^{11}, -$CH(OH)R^{11}$, -$CONHSO_2R^{10}$, -$CH(OR^{10})_2$, -$NHCOOR^{10}$, -CH=CH-R^{12}, -$OCONR^8R^9$, -CH_2-O-$CONR^8R^9$, -CH_2-CH_2-O-$CONR^8R^9$, durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^6 einen Rest der Formel

A-C_1-C_6-Alkyl-, A-CONH-C_1-C_6-Alkyl-, A-CONH-C_2-C_6-Alkenyl-, A-CONH-C_2-C_6-Alkinyl-, A-NH-CO-C_1-C_6-Alkyl-, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkenyl- , A-NH-CO-C_2-C_6-Alkinyl-, A-C_2-C_6-Alkenyl-, A-C_2-C_6-Alkinyl oder A-,
wobei A ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, -OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -$CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$, -$CONR^8R^9$, -COR^{11}, -SO_2-R^{10}oder -$CONR^8R^9$ substituiert sein kann;

R^6 -CHO, -$COOR^{10}$, -$CONR^8R^9$;

R^6 C_3-C_7-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopentyl oder Cyclohexyl, das gegebenenfalls durch = O, -OH, -OR^{10}, $OCOR^{10}$ oder -OCOPyridyl substituiert ist;

R^6 Phenyl, das gegebenenfalls durch -OH, Halogen, -OR^{10}, C_1-C_4-Alkyl, - bevorzugt -CH_3-, -NH_2, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$, -OCH_2COOR^{10}, -CN oder -$OCH_2CONR^8R^9$ substituiert ist;

R^6 einen gegebenenfalls durch C_1 - C_4 - Alkyl, bevorzugt Methyl substituierten Norbornan-, Norbornen-, C_3-C_6-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest;

R^6 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach durch Methoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R^6 ein [3,3,0]-Bicyclooctan-, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

R^6 ein C-verknüpftes Piperidin oder Furan;

R^7 C_1 - C_4-Alkyl, das gegebenfalls durch OH, $OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, NH_2, NR^8R^9 oder $NHCOR^{10}$ substituiert ist, bevorzugt -CH_2-CH_2-OH, -$CH_2CH_2OCOR^{10}$, -CH_2-CH_2-CH_2-OH oder -CH_2-$CH_2CH_2OCOR^{10}$;

R^8 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 - bevorzugt eine Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benyl, Amino, substituiertes Amino oder C_1-C_8-Alkoxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkoxy substituiert sein kann, $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ mit m = 1, 2, 3 oder 4;

R^8 ein direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ oder $-COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^8 ein bicyclischer direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ oder $-COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^9 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 - bevorzugt eine Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Amino, substituiertes Amino oder C_1-C_8-Alkoxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkoxy substituiert sein kann, $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ mit m 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt Wasserstoff;

R^9 ein direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$,

-CN, -NO_2, -NH_2, -OH, =O, -COOH, -SO_3H oder -$COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^9 ein bicyclischer direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, -OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH, =O, -COOH, -SO_3H oder -$COOR^{10}$ substituiert sein kann,
oder
R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

-$(CH_2)_n$-Phenyl,
-$(CH_2)_n$-NH_2, = O, ein Ketal - bevorzugt -O-CH_2-CH_2-O-,
-$(CH_2)_n$NH-C_1-C_4-Alkyl,
-$(CH_2)_n$-N(C_1-C_8-Alkyl)$_2$,
-$(CH_2)_n$-NHCOOR^{10}, (n = 1, 2, 3, 4,), Halogen,
-OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -$CH_2NR^8R^9$,
-OH, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$, -$CONR^8R^9$, -SO_2-R^{10};

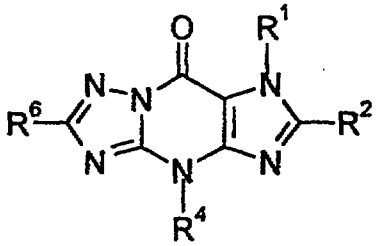
R^{10} Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, C_2-C_4-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OCH_3 substituiert ist;

R^{11} C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, C_2-C_4-Alkinyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_3-C_6-Cycloalkyl;

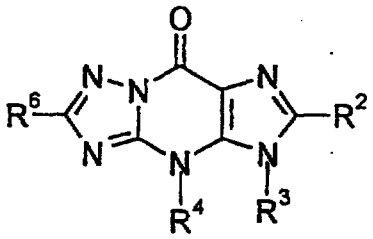
R^{12} -$COOR^{10}$, -CH_2OR^{10}, -$CONR^8R^9$, Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, -$CH_2NR^8R^9$, bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

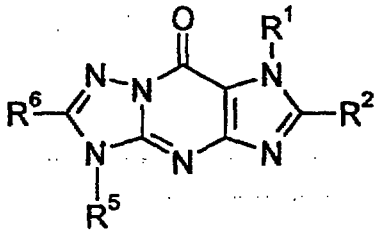
Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) bis (Id)



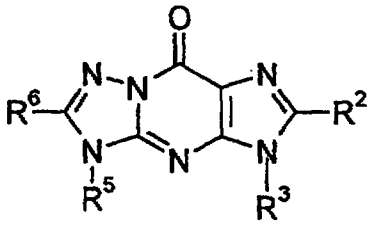
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

worin

R^1 oder R^3 Wasserstoff , C_1-C_4-Alkyl, Benzyl;

R^2 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, bevorzugt C_1-C_6-Alkyl;

R^2 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy oder NR^8R^9 substituiert ist;

R^2 Phenyl-C_1-C_6-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy oder NR^8R^9 substituiert ist;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes Amin, bevorzugt NR^8R^9;

R^2 ein gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff oder Sauerstoff enthält und gegebenenfalls durch Benzyl oder C_1-C_4-Alkyl substituiert sein kann;

R^2 ein C_3-C_6-Cycloalkyl welches gegebenenfalls durch =O, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl oder C_1-C_4-Alkyloxy substituiert sein kann;

R^2 gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl substituiertes Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan;

R^4 oder R^5 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, Phenyl-C_1-C_4-alkyl, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Chlor oder Fluor, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert sein kann;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, wobei die Alkylkette durch Halogen, Hydroxy, =O, C_1-C_4-Alkyloxy, NR^8R^9, Phenyloxy , -O-Phenyl-C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, -O-Benzyl-O-C_1-C_4-Alkyloxy, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Benzyl, -OCO-Pyridyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -CHO, =NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$, -NHCO-C_1-C_4-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, -SO_2OH, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl, oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Chlor oder Fluor, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, Phenyloxy, NR^8R^9, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Benzyl, -OCO-Pyridyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-NH_2, -C_1-C_4-Alkyl-OH, -C_1-C_4-Alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NH_2, -SO_2OH, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 Phenyl-C_1-C_4-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Chlor oder Fluor, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, Phenyloxy, NR^8R^9, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Benzyl, -OCO-Pyridyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, -C_1-C_4-Alkyl-OH, -C_1-C_4-Alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NH_2, -SO_2OH, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 ein gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein, zwei oder drei Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff oder Sauerstoff enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl oder C_1-C_4-Alkyl substituiert sein kann;

R^6 ein C_3-C_6-Cycloalkyl- oder C_3-C_6-Cycloalkyl-C_1-C_4-Alkyl-Rest, der gegebenenfalls durch =O, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl oder C_1-C_4-Alkyloxy substituiert sein kann;

R^6 gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl substituiertes Norbornyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R^6 -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl oder -CONR^{8}R^9;

R^6 ein Amin der allgemeinen Formel NR^{8}R^9;

R^8 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen;

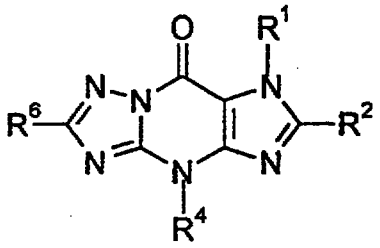
R^8 ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein, zwei oder drei Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls substituiert ist durch Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Halogen, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH oder =O;

R^9 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen;

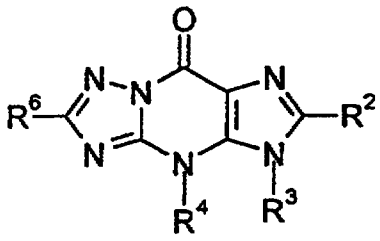
R^9 ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein, zwei oder drei Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls substituiert ist durch Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Halogen, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH oder =O;
oder
R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, oder durch einen Rest

$-(CH_2)_{1-4}$-Phenyl, bevorzugt Benzyl substituiert sein kann, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib)



(Ia)



(Ib)

worin

R^1 oder R^3 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt C_1-C_3-Alkyl, Benzyl;

R^2 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl;

R^2 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Hydroxycyclopentan oder Hydroxycyclohexan;

R^2 ein Morpholinrest, der gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl substituiert ist, ein Piperidinylrest, ein Piperazinylrest, der gegebenenfalls durch Benzyl oder C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert ist, Pyridyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder Furyl;

R^2 ein Phenylrest, der gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl, Halogen oder Hydroxy substituiert ist;

R^2 ein Phenyl-C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Benzyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy oder NR^8R^9 substituiert ist;

R^2 ein Amin der allgemeinen Formel NR^8R^9;

R^2 ein gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl substituiertes Norbornenyl, Norbornyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_7-Alkyl, bevorzugt C_1-C_5-Alkyl, Phenyl-C_1-C_3-alkyl, bevorzugt Benzyl, wobei der Phenylring durch Halogen, bevorzugt Chlor oder Fluor, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert sein kann;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, wobei die Alkylkette durch Halogen, Hydroxy, =O, C_1-C_4-Alkyloxy, NR^8R^9, Phenyloxy, -O-Phenyl-O-C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, -O-Benzyl-O-C_1-C_4-Alkyloxy, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Pyridyl, -OCO-Benzyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -CHO, =NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$, -NHCO-C_1-C_4-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, $-SO_2OH$, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl, substituiert sein kann;

R^6 Phenyl, wobei der Phenylring durch Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert sein kann;

R^6 Phenyl-C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt Benzyl, wobei der Phenylring durch Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, Phenyloxy, NR^8R^9, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Benzyl, -OCO-Pyridyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, -C_1-C_4-Alkyl-OH, -C_1-C_4-Alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, $-SO_2OH$, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 ein über eine Einfachbindung oder über eine Alkylenkette mit 1 bis 4 C-Atomen verknüpftes Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexyl-C_1-C_3-alkyl, bevorzugt Cyclohexylmethyl, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Hydroxycyclopentan oder Hydroxycyclohexan;

R^6 ein über eine Einfachbindung oder über eine Alkylenkette mit 1 bis 4 C-Atomen verknüpftes Furan, Tetrahydrofuran, α-Pyran, γ-Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin,

Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol oder Pyrazolidin;

R^6 -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -CO-NH-C_1-C_4-Alkyl, -CO-N(C_1-C_4-Alkyl)$_2$ oder -CO-NH-Phenyl;

R^6 ein Amin der allgemeinen Formel NR^8R^9;

R^8 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen;

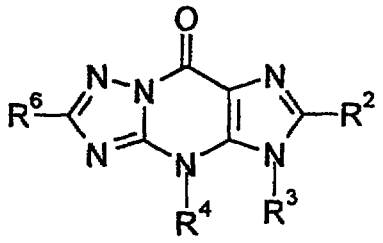
R^8 ein gegebenenfalls durch Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, NO_2, NH_2, OH substituiertes C-verknüpftes Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Thiadiazol;

R^9 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen;

R^9 ein gegebenenfalls durch Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, NO_2, NH_2, OH substituiertes C-verknüpftes Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Thiadiazol,
oder
R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, oder durch einen Rest -(CH_2)$_{1-4}$-Phenyl, bevorzugt Benzyl substituiert sein kann,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib)

worin

R^2 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Phenyl, Benzyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, Pyridyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, Furyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, NR^8R^9, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantyl, Noradamantyl, Norbornyl oder Norbornenyl;

R^3 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl oder Benzyl;

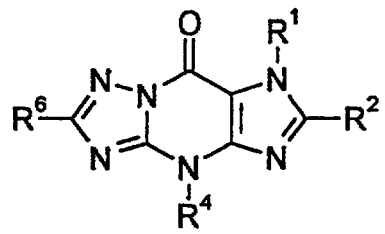
R^4 Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, welches gegebenenfalls durch OH, Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert sein kann, -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt -$COOCH_3$, Phenyl, gegebenenfalls durch Fluor oder Benzyloxy substituiertes Phenyl-C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt Benzyl, gegebenenfalls durch Methoxy substituiertes Phenyloxy-C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt Phenyloxymethyl, gegebenenfalls durch Methoxy substituiertes Benzyloxy-C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt Benzyloxymethyl, Benzyloxybenzyl, Benzoyloxymethyl, Pyridylcarbonyloxymethyl, Cyclopentyl, Furyl, Cyclohexylmethyl, Pyridylmethyl, N-Pyrrolylmethyl oder N-Morpholinomethyl;

R^8 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Pyridyl;

R^9 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Pyridyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl oder Benzyl;

R^2 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Phenyl, Benzyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, Pyridyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, Furyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, NR^8R^9, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantyl, Noradamantyl, Norbornyl oder Norbornenyl;

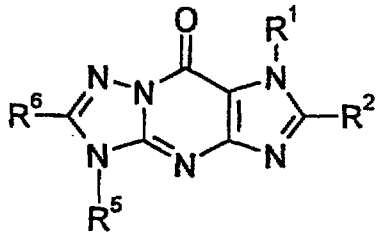
R^4 Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, welches gegebenenfalls durch OH, Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyloxy, NR^8R^9 substituiert sein kann, -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt -$COOCH_3$, Phenyl, gegebenenfalls durch Fluor oder Benzyloxy substituiertes Phenyl-C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt Benzyl, gegebenenfalls durch Methoxy substituiertes Phenyloxy-C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt Phenyloxymethyl, gegebenenfalls durch Methoxy substituiertes Benzyloxy-C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt Benzyloxymethyl, Benzyloxybenzyl, Benzoyloxymethyl, Pyridylcarbonyloxymethyl, Cyclopentyl, Furyl, Cyclohexylmethyl, Pyridylmethyl, N-Pyrrolylmethyl oder N-Morpholinomethyl;

R^8 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Pyridyl;

R^9 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Pyridyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



(Ic)

worin

R^1 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl;

R^2 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclopentanon, Hydroxycyclopentan, Furan oder Benzyl;

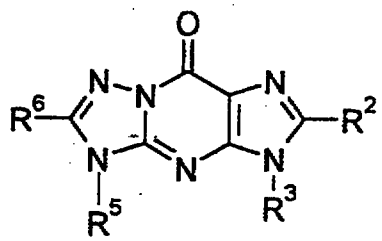
R^5 C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl oder tert.-Butyl;

R^6 Wasserstoff, Benzyl,oder Cyclopentyl

bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



(Id)

worin

R^1 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl;

R^2 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclopentanon, Hydroxycyclopentan, Furan oder Benzyl;

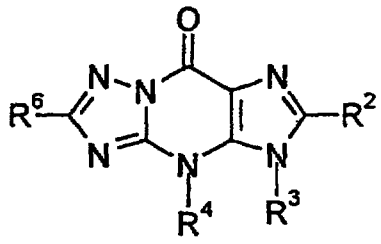
R^5 C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl oder tert.-Butyl;

R^6 Wasserstoff, Benzyl,oder Cyclopentyl

bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib)

worin

R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 4-Fluorbenzyl, Pyridyl, N-Piperidinyl, N-Morpholinyl, N-Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, 2-Furyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 4-Tetrahydropyranyl, $-NMe_2$, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantan-1-yl, Noradamantan-3-yl, Norbornan-2-yl oder 5-Norbornen-2-yl;

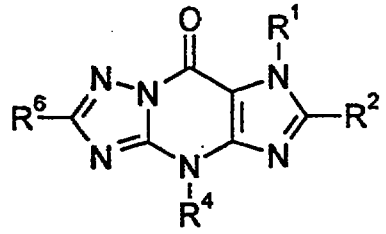
R^3 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Benzyl;

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Cyclopentyl, 2-Furyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenylethyl, N-Morpholinomethyl, N-Pyrrolylmethyl, (3-Pyridyl)-NH-CH_2-, PhCO-O-CH_2-, Pyridyl-CO-O-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-Ph-CH_2-O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -COOH, -COOMe, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt oder -CH_2-NMe_2 bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

worin

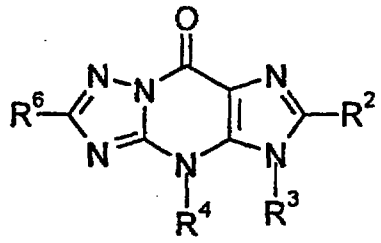
R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Benzyl;

R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 4-Fluorbenzyl, Pyridyl, N-Piperidinyl, N-Morpholinyl, N-Piperazinyl, 4-Benzylpiperazin, 2-Furyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 4-Tetrahydropyranyl, $-NMe_2$, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantan-1-yl, Noradamantan-3-yl, Norbornan-2-yl oder 5-Norbornen-2-yl;

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Cyclopentyl, 2-Furyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenylethyl, N-Morpholinomethyl, N-Pyrrolylmethyl, (3-Pyridyl)-NH-CH_2-, PhCO-O-CH_2-, Pyridyl-CO-O-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-Ph-CH_2-O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -COOH, -COOMe, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt oder -CH_2-NMe_2 bedeuten können,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib)

worin

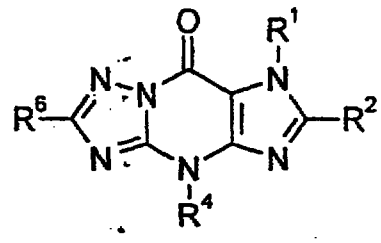
R^2 Wasserstoff, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, N-Piperidinyl, N-Morpholinyl, N-Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 4-Tetrahydropyranyl, $-NMe_2$, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantan-1-yl, Noradamantan-3-yl, Norbornan-2-yl oder 5-Norbornen-2-yl;

R^3 Wasserstoff;

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Cyclopentyl, 2-Furyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Phenylethyl, N-Morpholinomethyl, N-Pyrrolylmethyl, (3-Pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-COO-CH_2-, 3-Pyridyl-COO-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt, -CH_2-NMe_2, -COOMe oder -COOH bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

worin

R^1 Wasserstoff;

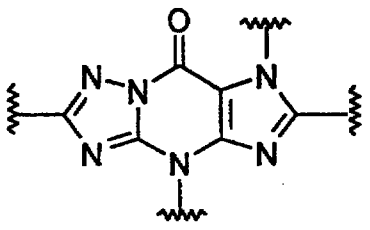
R^2 Wasserstoff, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, N-Piperidinyl, N-Morpholinyl, N-Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 4-Tetrahydropyranyl, $-NMe_2$, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantan-1-yl, Noradamantan-3-yl, Norbornan-2-yl oder 5-Norbornen-2-yl;

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder Benzyl;

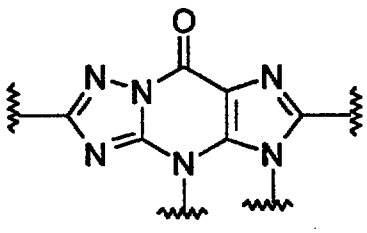
R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Cyclopentyl, 2-Furyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Phenylethyl, N-Morpholinomethyl, N-Pyrrolylmethyl, (3-Pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-COO-CH_2-, 3-Pyridyl-COO-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt, -CH_2-NMe_2, -COOMe oder -COOH

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

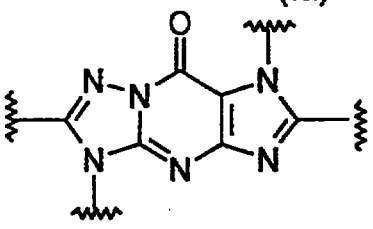
Zudem betrifft die Erfindung eine neue Verbindungsklasse, die Grundkörper der allgemeinen Formeln (Ia) bis (Id) enthält.



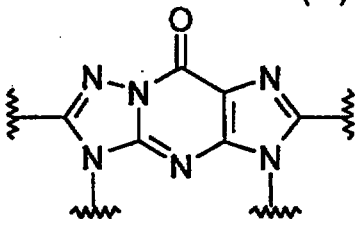
(Ia)



(Ib)

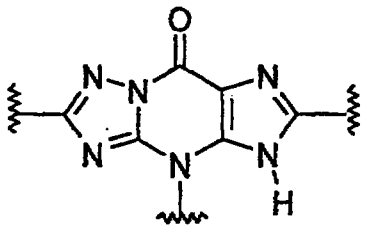


(Ic)



(Id)

Bevorzugt sind Derivate der allgemeinen Formel



die in den Positionen 2, 4 und 6 einen Substituenten tragen.

Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) bis (Id) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 4 Kohlenstoffatomen betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl.

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_6-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_6-Alkyl, -S-C_1-C_6-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enolether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_6-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_6-Alkyl, -S-C_1-C_6-Alkyl.

Als Alkinylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkinylgrupppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Substituierte Alkinylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_6-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_6-Alkyl, -S-C_1-C_6-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF_3, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_6-Alkyl, -S-C_1-C_6-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR^8R^9 werden genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen auch durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, oder wie in den Definitionen angegeben substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ-Butylrolacton, α-Pyran, γ-Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol,Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine Affinität zu Adenosin-Rezeptoren auf und stellen somit eine neue Klasse von Adenosin-Antagonisten dar. Generell können Adenosin-Antagonisten in den Fällen eine therapeutisch nutzbare Wirkung entfalten, in denen Krankheiten oder pathologische Situationen mit einer Aktivierung von Adenosin-Rezeptoren verbunden sind.

Adenosin ist ein endogener Neuromodulator mit überwiegend hemmenden (inhibitorischen) Wirkungen im ZNS, im Herzen, in den Nieren und anderen Organen. Die Effekte von Adenosin werden über mindestens drei Rezeptor-Subtypen vermittelt: Adenosin A_1-, A_2- und A_3- Rezeptoren.

Im ZNS entfaltet Adenosin inhibitorische Wirkungen vorwiegend über die Aktivierung von A_1-Rezeptoren: praesynaptisch durch Hemmung der synaptischen Übertragung (Hemmung der Freisetzung von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Glutamat u.a.), postsynaptisch durch Hemmung der neuronalen Aktivität.

A_1-Antagonisten heben die inhibitorischen Wirkungen von Adenosin auf und fördern die neuronale Transmission und die neuronale Aktivität.

A_1 Antagonisten sind deshalb von großem Interesse für die Therapie zentralnervöser degenerativer Erkrankungen wie senile Demenz vom Morbus Alzheimer Typ und altersassoziierte Störungen der Gedächtnis- und Lernleistungen.

Die Krankheit umfaßt neben der Vergeßlichkeit in der milden Form und der völligen Hilflosigkeit und absoluten Pflegebedürftigkeit bei der schwersten Form eine Reihe anderer Begleitsymptome wie Schlafstörungen, Moto-Koordinationsstörungen bis zum Bild eines Morbus Parkinson, ferner eine erhöhte Affektlabilität sowie auch depressive Symptome. Die Krankheit ist progredient und kann zum Tode führen. Die bisherige Therapie ist unbefriedigend. Spezifische Therapeutika fehlen bis jetzt vollständig. Therapieversuche mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren zeigen nur bei einem geringen Teil der Patienten eine Wirkung, sind jedoch mit einer hohen Nebenwirkungsrate verbunden.

Die Pathophysiologie des M. Alzheimer und SDAT ist charakterisiert durch eine schwere Beeinträchtigung des cholinergen Systems, jedoch sind auch andere Transmittersysteme betroffen. Durch den Verlust praesynaptischer cholinerger und anderer Neurone und der daraus resultierenden mangelnden Bereitstellung von Neurotransmittern ist die neuronale Übertragung und die neuronale Aktivität in den für Lernen und Gedächtnis essentiellen Hirnarealen empfindlich vermindert.

Selektive Adenosin A_1-Rezeptor Antagonisten fördern die neuronale Transmission durch vermehrte Bereitstellung von Neurotransmittern, erhöhen die Erregbarkeit postsynaptischer Neurone und können damit der Krankheit symptomatisch entgegenwirken.

Die hohe Rezeptoraffinität und -Selektivität einiger der beanspruchten Verbindungen sollte es erlauben, M. Alzheimer und SDAT mit niedrigen Dosen zu therapieren, so daß kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, die nicht auf die Blockade von A_1-Rezeptoren zurückzuführen sind.

Eine weitere Indikation für zentralwirksame Adenosin-A_1-Antagonisten ist die Depression. Der Therapieerfolg antidepressiver Substanzen scheint mit einer Aufregulation von A_1-Rezeptoren verbunden zu sein. A_1-Antagonisten können zur Aufregulierung von Adenosin-A_1-Rezeptoren führen und somit einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von depressiven Patienten bieten.

Weitere Einsatzgebiete insbesondere für A_2-selektive Adenosinantagonisten sind neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson und darüberhinaus die Migräne. Adenosin hemmt die Freisetzung von Dopamin aus zentralen synaptischen Endigungen durch Interaktionen mit Dopamin-D_2-Rezeptoren. A_2

Antagonisten steigern die Freisetzung und die Verfügbarkeit von Dopamin und bieten damit ein neues therapeutisches Prinzip zur Behandlung des M. Parkinson.

Bei der Migräne scheint eine über A_2-Rezeptoren mediierte Vasodilatation cerebraler Gefäße mitbeteiligt zu sein. Selektive A_2-Antagonisten hemmen die Vasodilatation und können somit nützlich zur Behandlung der Migräne sein.

Auch zur Therapie peripherer Indikationen können Adenosinantagonisten Verwendung finden.

Beispielsweise kann die Aktivierung von A_1-Rezeptoren in der Lunge zu einer Bronchokonstriktion führen. Selektive Adenosin A_1- Antagonisten relaxieren die tracheale glatte Muskulatur, bewirken eine Brochodilatation und können dadurch als Antiasthmamittel nützlich sein.

Über die Aktivierung von A_2-Rezeptoren kann Adenosin unter anderem eine respiratorische Depression und Atemstillstand hervorrufen. A_2-Antagonisten bewirken eine respiratorische Stimulation. Beispielsweise werden Adenosin-Antagonisten (Theophyllin) zur Behandlung der Atemnot und zur Vorbeugung des "plötzlichen Kindstodes" bei Frühgeburten eingesetzt.

Wichtige Therapiefelder für Adenosin-Antagonisten sind ferner kardiovaskuläre Erkrankungen und Nierenerkrankungen.

Am Herzen entfaltet Adenosin über die Aktivierung von A_1-Rezeptoren eine Hemmung der elektrischen und kontraktilen Aktivität. Verbunden mit einer über A_2-Rezeptoren mediierten koronaren Vasodilatation wirkt Adenosin negativ chronotrop,-inotrop,-dromotrop, -bathmotrop, bradykard und erniedrigt das Herzminutenvolumen.

Adenosin A_1-Rezeptor-Antagonisten vermögen durch Ischämie und nachfolgende Reperfusion bedingte Schädigungen am Herzen und an der Lunge zu verhindern. Deshalb könnten Adenosinantagonisten zur Prävention oder frühen Behandlung von Ischämie-Reperfusions bedingten Schädigungen des Herzenz z.B. nach coronar Bypass-Chirurgie, Herztransplantation, Angioplastie oder thrombolytischer Therapie des Herzens und ähnlicher Eingriffe eingesetzt werden. Entsprechendes gilt für die Lunge.

An den Nieren bewirkt die Aktivierung von A_1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion afferenter Arteriolen und dadurch bedingt einen Abfall des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtration.
A_1 Antagonisten wirken an der Niere wie starke kaliumsparende Diuretika und können somit zur Nierenprotektion sowie zur Behandlung von Oedemen, Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen eingesetzt werden.

Aufgrund des Adenosin-Antagonismus am Herzen und der diuretischen Wirkung können A_1-Antagonisten bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen therapeutisch wirksam eingesetzt werden wie z.B. bei Herzinsuffizienz, Arrhytmien (Bradyarrhytmien) assoziiert mit Hypoxie oder Ischämie, Überleitungsstörungen, Hypertonie, Ascites bei Leberversagen (hepato-renales Syndrom) und als Analgetikum bei Durchblutungsstörungen.

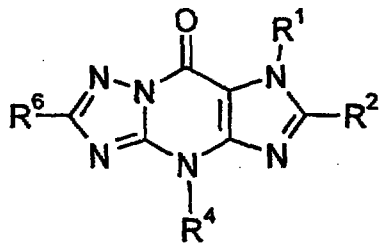
Überraschenderweise zeigen einige der erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zum A_3-Adenosin-Rezeptor. A_3 Antagonisten hemmen die durch A_3-Rezeptor-Aktivierung bedingte Degranulation von Mastzellen und sind daher therapeutisch nützlich bei allen Krankheiten und pathologischen Situationen, die in Zusammenhang mit Mastzellen-Degranulation stehen: z.B. als antiinflammatorische Substanzen, bei Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Asthma, allergischer Rhinitis, Urticaria, bei myocardialer reperfusion injury, Scleroderma, Arthritis, Autoimmun-Krankheiten, entzündlichen Darmkrankheiten u.a..
Die zystische Fibrose - auch als Mukoviszidose bekannt - ist eine erbliche Stoffwechselstörung, hervorgerufen durch einen genetischen Defekt eines bestimmten Chromosoms. Durch eine vermehrte Produktion und erhöhte Viskosität des Sekrets der mukösen Drüsen in den Bronchien kann es zu schweren Komplikationen im Bereich der Atemwege kommen. Erste Untersuchungen haben gezeigt, daß A_1-Antagonisten den Efflux von Chloridionen z.B. bei CF PAC Zellen erhöhen. Ausgehend von diesen Befunden kann erwartet werden, daß bei Patienten, die an zystischer Fibrose (Mukovizidose) erkrankt sind, die erfindungsgemäßen Verbindungen den gestörten Elektrolythaushalt der Zellen regulieren und die Symptome der Erkrankung gemildert werden.

Die ermittelten A_1-Rezeptorbindungswerte wurden in Analogie zu Ensinger et al. in "Cloning and functional characterisation of human A_1 adenosine Receptor - Biochemical and Biophysical Communications, Vol 187, No. 2, 919-926, 1992" bestimmt und sind in Tabelle 20 zusammengefaßt.

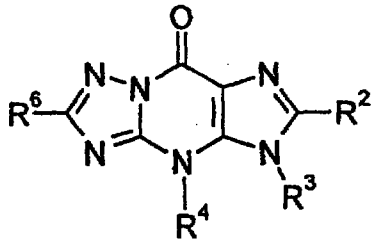
Die in Tabelle 21 zusammengefassten A_3-Rezeptorbindungswerte wurden in Analogie zu Salvatore et al. "Molecular cloning and characterization of the human A_3-adenosine receptor" (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10365-10369, 1993) ermittelt.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) bis (Id) können oral, transdermal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 100, vorzugsweise zwischen 1 und 50, besonders bevorzugt zwischen 5-30 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach folgenden Verfahren hergestellt werden. Zur Synthese der beiden Isomeren



(Ia)

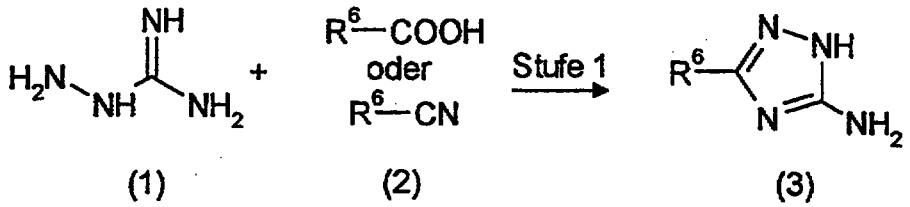


(Ib)

der allgemeinen Formel (Ia) und (Ib), wobei die Substituenten die zuvor beschriebenen Bedeutung besitzen, geht man wie folgt vor.

In einer ersten Stufe wird Aminoguanidin (1) mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel (2) zu einem Triazol der allgemeinen Formel (3) umgesetzt

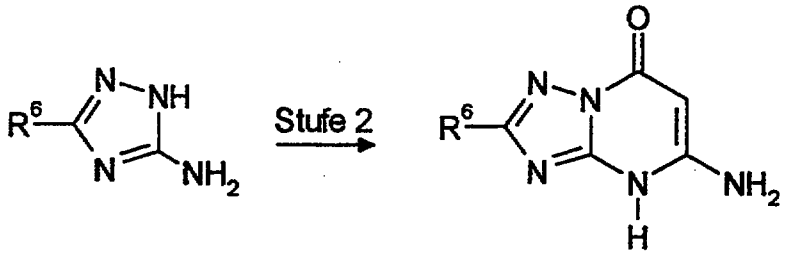
(Schema 1). Diese Reaktion kann gemäß den in J. Chem. Soc. 1929, 816; J. Org. Chem. 1926, 1729 oder Org. Synthesis 26, 11 veröffentlichten Vorschriften erfolgen.



(1) (2) (3)

Schema 1:

Anschließend wird in einer zweiten Stufe das Triazol der allgemeinen Formel (3) mit Cyanessigsäurealkylester in einer Ringschlußreaktion unter alkalischen Bedingungen zu einem Triazolopyrimidin der allgemeinen Formel (4) umgesetzt (Schema 2).



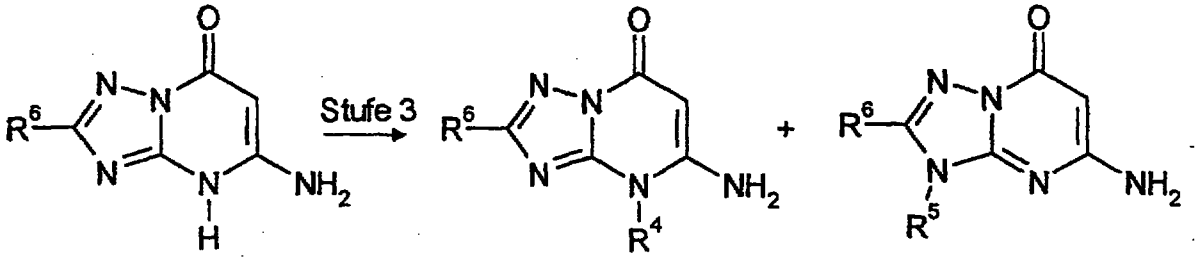
(3) (4)

Schema 2:

Als Base kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calzium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat und Kalium-tert-butylat sind als Base besonders bevorzugt. Weiterhin kommen erfindungsgemäß als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht. Die Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calziums sind bevorzugt. Geeignete inerte Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran. Ferner können Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calziums, bevorzugt jedoch Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calziumhydroxid in alkoholischer oder wässriger Lösung zum Einsatz kommen.
Neben den Cyanessigsäurealkylestern kann gleichfalls Cyanessigsäure eingesetzt werden. Die so erhaltene Mischung wird über 0,5 bis 4 Stunden, bevorzugt 1 bis 2 Stunden, bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3) versetzt und über 2 bis 12, bevorzugt 4 bis 6 Stunden gerührt, bevorzugt unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann bei

Raumtemperatur mit Wasser versetzt und sauer gestellt, anschließend wird der Feststoff abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Geeignete Säuren sind beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure oder mineralische Säuren, wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure.

In einer dritten Stufe werden die Reste R^4 und R^5 in das Triazolopyrimidin der allgemeinen Formel (4) eingeführt und man gelangt zu den Verbindungen der allgemeinen Formeln (5) und (12) (Schema 3).



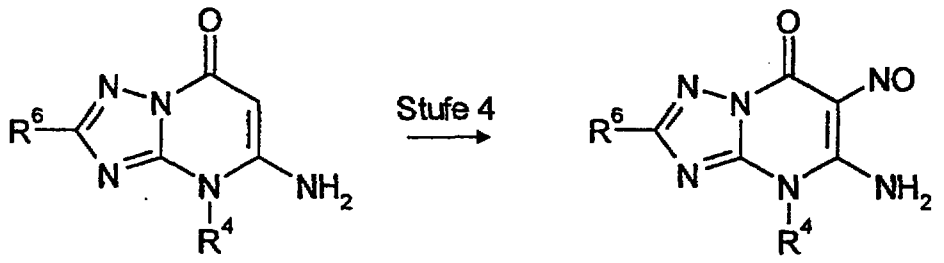
(4) (5) (12)

Schema 3:

Hierzu wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (4) mit der 5 bis 40-fachen, bevorzugt 10 bis 20-fachen Menge eines polaren Lösungsmittels, wie Dimethylformamid, Dimethylactamid, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, bevorzugt Dimethylformamid und besonders bevorzugt wasserfreies, gegebenenfalls absolutes Dimethylformamid gelöst. Die so erhaltene Lösung wird mit einer Base und einem entsprechenden Alkylierungsmittel versetzt. Als Base kommen die Alkali- oder die Erdalkalicarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, Calziums wie Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calziumcarbonat und bevorzugt Kaliumcarbonat in Betracht. Ferner können die Hydrogencarbonate des Lithiums, Natriums und Kaliums eingesetzt werden. Ferner sind die Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums, Magnesiums, Calziums, bevorzugt jedoch Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calziumhydroxid in Alkoholen oder Wasser einsetzbar. Als weitere Basen kommen die in Stufe 2 bereits aufgeführten Alkoholate der Alkali- und Erdalkalimetalle in Betracht. Weiterhin können die zuvor genannten Alkali- und Erdalkalihydride bevorzugt in inerten Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Ethern, Tetrahydofuran und Toluol eingesetzt werden. Als Alkylierungsmittel kommen Alkylhalogenide, wie Alkylchlorid, Alkylbromid, besonders Alkyljodid sowie Alkyltosylate,- Mesylate, -Triflate, -Dialkylsulfate in Betracht. Die Alkylreste der Alkylierungsmittel entsprechen den zuvor getroffenen Definitionen für R^4 und R^5. Das Reaktionsgemisch wird 0,5 bis 4 Tage, bevorzugt 1 bis 2 Tage bei

Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeengt. Die Aufarbeitung kann zum einen dadurch erfolgen, daß der Rückstand mit Wasser und einem Lösemittel, beispielsweise einem halogenierten Lösungsmittel, wie Tetrachlorkohlenstoff, Methylenchlorid, bevorzugt Methylenchlorid verrührt wird, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel (5) sich als Feststoff durch Abfiltrieren isolieren läßt. Aus dem Filtrat kann durch Entfernung des Lösungsmittels die Verbindung der allgemeinen Formel (12) gewonnen werden. Ferner kann die Aufarbeitung, für den Fall, daß kein Feststoff anfällt, erfolgen, indem zur Isolierung der Verbindung der allgemeinen Formel (12) aus dem Filtrat die Phasen des Filtrats getrennt, die wässrige Lösung mit einem halogenierten Lösungsmittel, bevorzugt Methylenchlorid, extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet und aufgearbeitet werden. Durch chromatographische Reinigung des Rückstands erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formeln (5) und (12) (Schema 3).

Durch Nitrosierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (5) erhält man in der vierten Stufe eine Verbindung der allgemeinen Formel (6) (Schema 4).



(5) (6)

Schema 4:

Hierzu bieten sich erfindungsgemäß 2 Verfahrensvarianten an.

Stufe 4, Variante A:

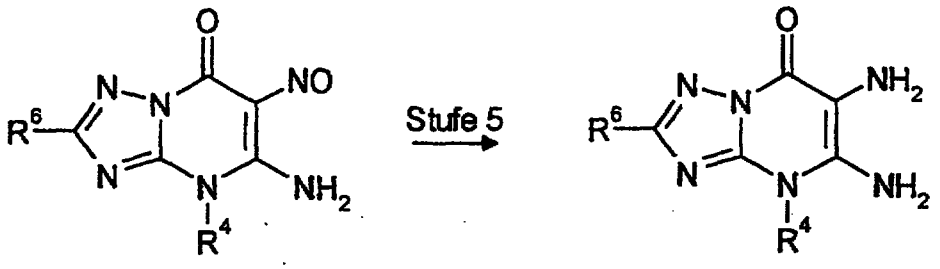
Eine Verbindung der allgemeinen Formel (5) wird in einem polaren Lösungsmittel gelöst oder suspendiert, wobei als polares Lösungsmittel die zuvor genannten Lösungsmittel in Frage kommen können und Dimethylacetamid oder ein Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol und Butanol bevorzugt sind. Dimethylformamid ist besonders bevorzugt. Es empfiehlt sich, das gewählte Lösungsmittel als wasserfreies, gegebenenfalls absolutes Lösungsmittel einzusetzen. Die so erhaltene Mischung wird auf unter 0° Celsius, bevorzugt -5°C, abgekühlt. Zu dieser Mischung wird ein Nitrosierungsmittel, beispielsweise ein Alkylnitrit wie Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, und Pentylnitrit, jedoch bevorzugt Isoamylnitrit gegeben, wobei die Temperatur nicht

über 0°C steigen soll. Bei dieser Temperatur wird über 2 bis 48, bevorzugt 4 bis 24, besonders bevorzugt 8 bis 12 Stunden gerührt. Anschließend wird gegebenenfalls bis zur Vervollständigung der Umsetzung bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, aufgenommen, filtriert, mit Wasser gewaschen und der so erhaltene Rückstand (im Vakuum) getrocknet.

Stufe 4, Variante B:

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (5) wird mit einer wässerigen Säure versetzt, wobei als Säure organische Säuren, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, bevorzugt Essigsäure und anorganische Säuren, beispielsweise Salzsäure oder verdünnte Schwefelsäure, bevorzugt Salzsäure sowie deren Mischungen verwendet werden. Die Mischung wird auf 30 bis 100, bevorzugt 50 bis 80, besonders bevorzugt 70°C erwärmt und mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt Natriumnitrit, besonders bevorzugt Natriumnitrit in Wasser, versetzt und 0,5 - 2 Stunden, bevorzugt eine Stunde bei der zuvor genannten Temperatur gehalten und 0,5 - 2 Stunden, bevorzugt eine Stunde bei 0 bis 20, bevorzugt 5 bis 15, besonders bevorzugt 10°C gehalten. Das Produkt wird filtriert, der Rückstand gewaschen und im Vakuum getrocknet.

In der fünften Stufe erfolgt die Reduktion der Nitrosoverbindung (6) zu einem Diamin-Derivat der allgemeinen Formel (7) (Schema 5).



(6) (7)

Schema 5:

Folgende Verfahrensvarianten sind hierzu u.a. anwendbar.

Stufe 5, Variante A:

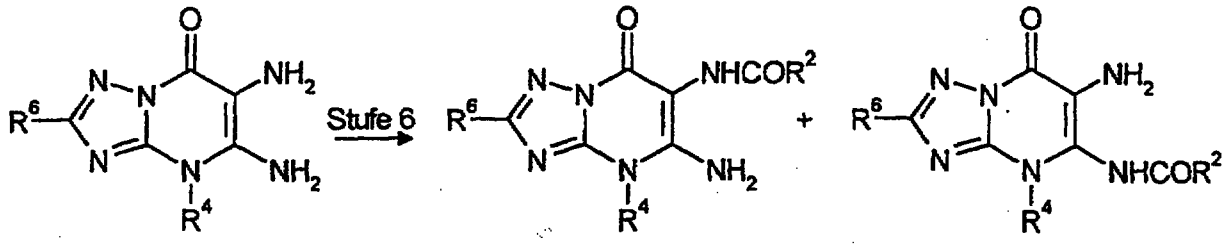
Die Nitrosoverbindung (6) wird unter Rühren im Wasser suspendiert und mit einem geeigneten Reduktionsmittel versetzt. Geeignete Reduktionsmittel sind Dithionit in saurer oder alkalischer Lösung. Auch Ammoniumsulfit, Lithium-, Natrium-, Kaliumhydrogensulfit, Triethylphosphit, Triphenylphosphin oder

Lithiumaluminiumhydrid können verwendet werden. Weiterhin kann die Nitrosogruppe mit Hilfe von Übergangsmetallkatalysatoren auf Basis von Palladium, Platin, Nickel oder Rhodium katalytisch mit Wasserstoffgas oder durch Transferhydrierung, beispielsweise mit Cyclohexen oder Ammoniumformiat als Wasserstoffquelle hydriert werden. Bevorzugt ist jedoch der Einsatz von Natriumdithionit. Als Basen können neben der bevorzugt eingesetzten wässrigen Ammoniaklösung gleichfalls Alkali- oder Erdalkalihydroxidlösungen, beispielsweise Lithium-, Natrium-, Kaliumhydoxid oder Magnesium-, Calzium-, Bariumhydroxidlösungen, bevorzugt jedoch die verdünnten Lösungen eingesetzt werden. Weiterhin können die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, n-Propyl-, iso-Butyl-, tert-Butyl-, n-Butyl-Alkoholate der zuvor genannten Alkali- und Erdalkalimetalle verwendet werden. Diese Suspension wird auf 20 bis 100, bevorzugt 50 bis 90, besonders bevorzugt 60 bis 80°C erhitzt und mit einer Säure versetzt, bevorzugt zu Beginn, besonders bevorzugt innerhalb der ersten 30 Minuten. Mögliche Säuren sind anorganische Säuren, beispielsweise Salzsäure und Schwefelsäure sowie organische Säuren beispielsweise Ameisensäure und Essigsäure sowie deren Mischungen, wobei Schwefelsäure bevorzugt und eine 50%ige Schwefelsäure besonders bevorzugt ist. Die so erhaltene Mischung wird bis zur vollständigen Umsetzung auf Rückflußtemperatur erhitzt. Beim Abkühlen fällt das Produkt als Semisulfat aus. Weiterhin kann das Produkt durch Neutralisieren mit einer wässrigen Base, beispielsweise Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, bevorzugt Natronlauge, besonders bevorzugt 30 Gew.-%ige Natronlauge durch Neutralisieren ausgefällt und als freie Base abfiltriert werden.

Stufe 5, Variante B:

Zu einer Mischung aus wässriger Base und einem Alkohol wird unter Rühren die Nitrosoverbindung (6) zugegeben. Anschließend wird, nachdem die Nitrosoverbindung gelöst oder suspendiert ist, das Reduktionsmittel, bevorzugt in Lösung, zugegeben. Als Reduktionsmittel kommen die in Methode A genannten Reduktionsmittel in Frage, wobei eine wässrige Lösung von Natriumdithionit besonders bevorzugt ist. Anschließend wird 0,5 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1,5 bis 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird durch Abfiltrieren isoliert.

In der sechsten Stufe werden aus den Diaminen der allgemeinen Formel (7) die isomeren Verbindungen (8) hergestellt (Schema 6).

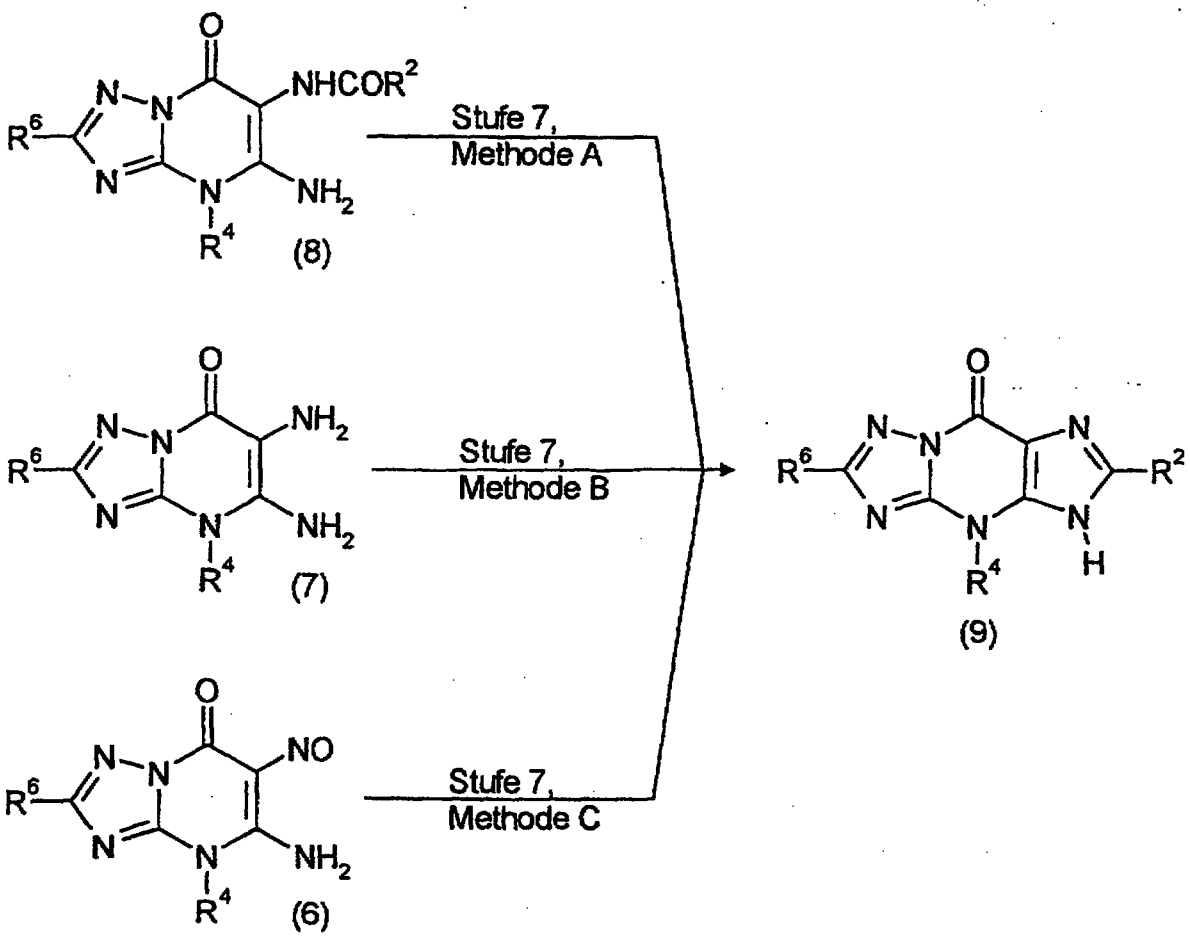


(7) (8)

Schema 6:

Hierzu wird die Aminoverbindung der allgemeinen Formel (7) in einem organischen Lösungsmittel suspendiert und wird mit einer organischen Base versetzt. Nachdem die Mischung 40 bis 60 Minuten, bevorzugt 20 bis 50 Minuten, besonders bevorzugt 25 bis 45 Minuten bei Raumtemperatur gehalten wurde, wird die Mischung auf 0 bis 15°C, bevorzugt 5 bis 10°C abgekühlt und mit einem Carbonsäurederivat, worin der Rest R^2 wie zuvor definiert ist, versetzt. Geeignete organische Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Toluol und Tetrahydrofuran, wobei Dimethylformamid bevorzugt und wasserfreies, gegebenenfalls absolutes Dimethylformamid besonders bevorzugt ist. Geeignete organische Basen sind Dimethylaminopyridin, Pyridin, tert. Amine, beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, DBU (Diazabicycloundecen) oder eine der zuvor genannten anorganischen Basen, insbesondere Alkali- oder Erdalkalicarbonate oder -hydrogencarbonate. Besonders geeignet als Base ist jedoch Dimethylaminopyridin. Erfindungsgemäße Carbonsäurederivate sind Carbonsäurehalogenide, bevorzugt Carbonsäurechloride oder auch Carbonsäuren, wenn sie in geeigneter Weise aktiviert werden. Dieses kann beispielsweise durch Umsetzung mit Chlorameisensäureestern, Carbonyldiimidazol, Carbodiimiden, beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, EDAC, oder Benzotriazolen, beispielsweise HOBt (1-Hydroxy-1-H-benzotriazol) und TBTU erfolgen. Gleichfalls kann an Stelle des Carbonsäurederivats auch der entsprechende Aldehyd eingesetzt werden und das Zwischenprodukt mit Eisen-(II)-chlorid, Azodicarbonsäureestern und anderen Oxidationsmitteln oxidiert werden. Anschließend wird die Mischung über 0,5 bis 4 Stunden, bevorzugt 1 bis 3 Stunden, besonders bevorzugt 2 Stunden, bei 5 bis 20, bevorzugt 7 bis 15, besonders bevorzugt 10°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, der Feststoff abfiltriert, gewaschen und gegebenenfalls durch Umkristallisation oder Chromatographie, bevorzugt Säulenchromatographie, gereinigt.

In der siebten Stufe erfolgt die Ringschlußreaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (6), (7) oder (8) zur Verbindung der allgemeinen Formel (9) gemäß den Methoden A bis C (Schema 7) .



Schema 7:

Stufe 7, Methode A :

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (8) wird in einem Alkohol suspendiert und mit einer Base 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz sauer gestellt, der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Gegebenenfalls wird das Produkt durch Umkristallisation oder Chromatographie, bevorzugt Säulenchromatographie, gereinigt. Als Base kommen hier die Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Hydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums, Calziums und Bariums sowie deren Mischungen als wäßrige Lösung oder gegebenenfalls in Gemischen mit einem Alkohol und/oder mit einem wassermischbaren Ether versetzt, in Frage. Geeignete Alkohole sind Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol und tert.-Butanol. Als Ether eignen sich insbesondere cyclische Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan.

Nach Analogieverfahren kann der Ringschluß auch mit anorganischen Säurechloriden wie Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid sowie mit Polyphosphorsäure durchgeführt werden.

Ein weiteres Analogieverfahren besteht darin, das Carbonsäureamid unter sauren Bedingungen mit Mineralsäure/Methanol, bevorzugt Salzsäure/Methanol oder basischen Bedingungen, Alkalimetall/Methanol, bevorzugt Natrium/Methanol umzusetzen und anschließend thermisch zu cyclisieren.

Stufe 7, Methode B:

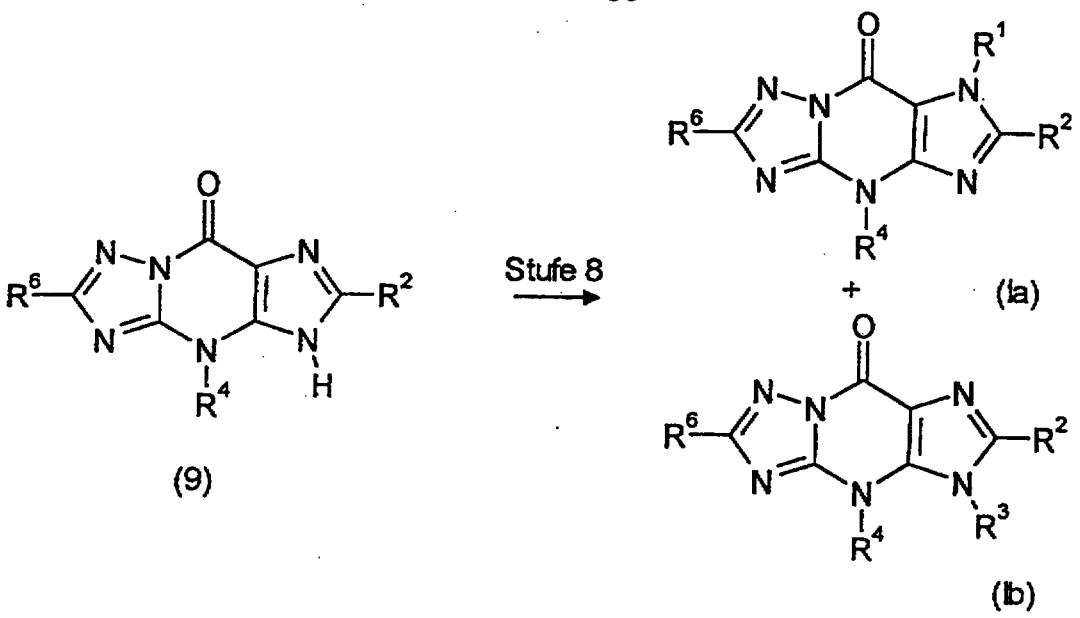
In einem weiteren Verfahren ist es möglich, ausgehend von dem Diamin (7) die Verbindung (9) mit R^2 gleich Wasserstoff herzustellen. Hierzu wird (7) mit einer equimolaren Menge, bevorzugt mit einem Überschuß Formamid über 0,5 bis 3 Stunden, bevorzugt 1 bis 2 Stunden, besonders bevorzugt 1,5 Stunden bei 50 bis 250°C, bevorzugt 100 bis 225°C, besonders bevorzugt 180 - 200°C gerührt. Das verbleibende Formamid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Der so erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und das so erhaltene Produkt gegebenenfalls durch Umkristallisation oder Chromatographie, bevorzugt Säulenchromatographie, gereinigt.

Stufe 7, Methode C:

Ferner ist die Verbindung mit der allgemeinen Formel (9) aus der Nitrosoverbindung der allgemeinen Formel (6) direkt zugänglich, wenn R^2 für einen Rest NR^8R^9 steht, wobei R^8 und R^9 die zuvor genannte Bedeutung besitzen.

Zu einer Lösung des gewünschten N-Formylamins in Diglyme gibt man bei minus 10 bis plus 20°C, bevorzugt minus 5 bis plus 5°C, besonders bevorzugt 0°C, Phosphoroxychlorid. Anschließend wird im Eisbad gerührt und die Nitrosoverbindung (6) zugesetzt. Die Mischung wird über 15 bis 120 Minuten, bevorzugt 30 bis 80 Minuten, besonders bevorzugt 40 bis 60 Minuten, bei 30 bis 120°C, bevorzugt 50 bis 100°C, besonders bevorzugt 70 bis 80°C gerührt und dann auf Eiswasser gegeben. Das feste Produkt wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet und gegebenenfalls zur Reinigung umkristallisiert oder durch Chromatographie, bevorzugt Säulenchromatographie, gereinigt.

Die Verbindungen mit den allgemeinen Formel (Ia) und (Ib) sind in einer achten Stufe aus der Verbindung mit der allgemeinen Formel (9) zugänglich (Schema 8).



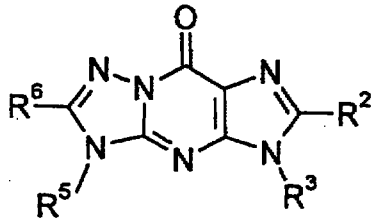
Schema 8:

Hierzu wird die Ausgangsverbindung in einem organischen Lösungsmittel aufgenommen und mit einer Base und einem geeigneten Alkylierungsmittel umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Gegebenenfalls kann auch bei erhöhter Temperatur gearbeitet werden. Die Reaktionsdauer kann unter Umständen bis zu einer Woche betragen. Nach vollständiger Reaktion wird der Ansatz bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in einer wässerigen alkalischen Lösung aufgenommen, wobei als Base Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, bevorzugt Natriumhydroxid und besonders bevorzugt 2N Natronlauge in Frage kommt. Anschließend wird die Lösung mit einem unpolaren organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol, bevorzugt Toluol gewaschen und auf einen pH-Wert von 6 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und gegebenenfalls durch Chromatographie, bevorzugt Säulenchromatographie gereinigt. Auf diese Weise lassen sich sowohl die Dialkylierungsprodukte als auch die Monoalkylierungsprodukte der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) und (Ib) herstellen und isolieren.

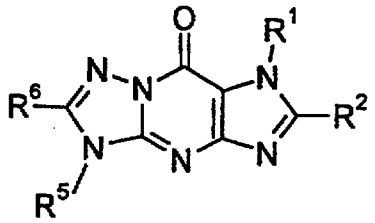
Als organische Lösungsmittel für die Alkylierungsreaktion kommen inerte Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Alkylether, bevorzugt Diethylether, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol und besonders bevorzugt Dimethylformamid in Frage. Als Basen kommen Carbonate wie Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calziumcarbonat sowie Hydrogencarbonate der zuvor genannten Alkali- und Erdalkalimetalle als auch deren Hydroxide und Alkoholate in Frage. Die Alkoholate der zuvor genannten Alkali- und Erdalkalimetalle mit Methanol, Isopropanol, tert-Butanol sind bevorzugt, wobei Natriumethanolat besonders bevorzugt ist. Im Fall der Carbonate,

Hydrogencarbonate, Alkoholate und Hydroxide kann es vorteilhaft sein, Alkohol oder Wasser als Lösungsmittel einzusetzen. Als weitere Basen kommen für die Alkylierung Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumhydrid, Calziumhydrid in den zuvorgenannten inerten Lösungsmitteln in Betracht. Weiterhin sind als Alkylierungsmittel Kohlenwasserstoffhalogenide, wie Alkylchloride, Alkylbromide, Alkyljodide sowie Kohlenwasserstoff/ bzw. Alkyltosylate, -mesylate, -triflate und die Alkylsulfate geeignet, bevorzugt sind Alkyljodide.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) und (Ic).

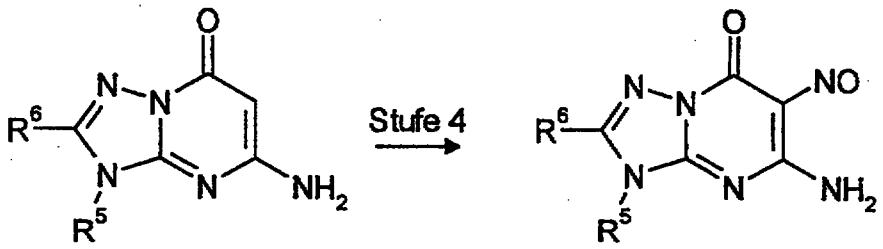


(Id)



(Ic)

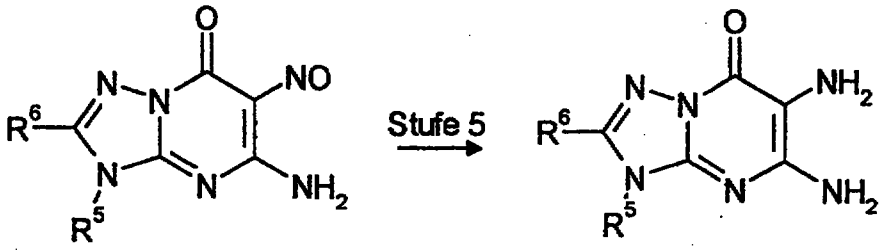
Ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel (12) läßt sich entsprechend der zuvor beschriebenen Umsetzung von (5) zu (6) (vgl. Schema 4, Stufe 4) eine Verbindung der allgemeinen Formel (13) erhalten (Schema 9).



(12) (13)

Schema 9:

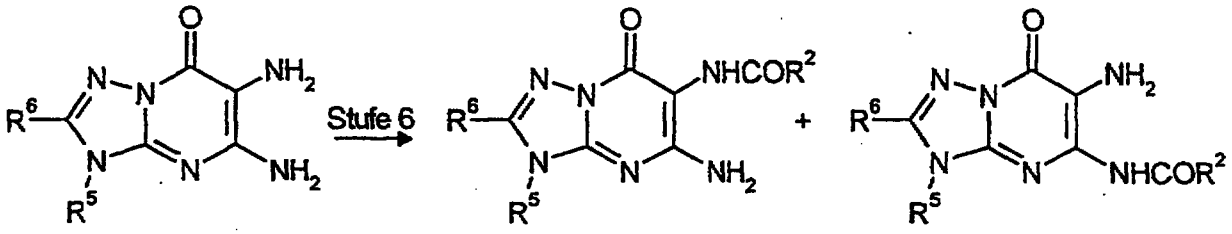
Diese läßt sich nach den Vorschriften der Stufe 5 (vgl. Schema 5) in eine Verbindung der allgemeinen Formel (14) überführen (Schema 10).



(13) (14)

Schema 10:

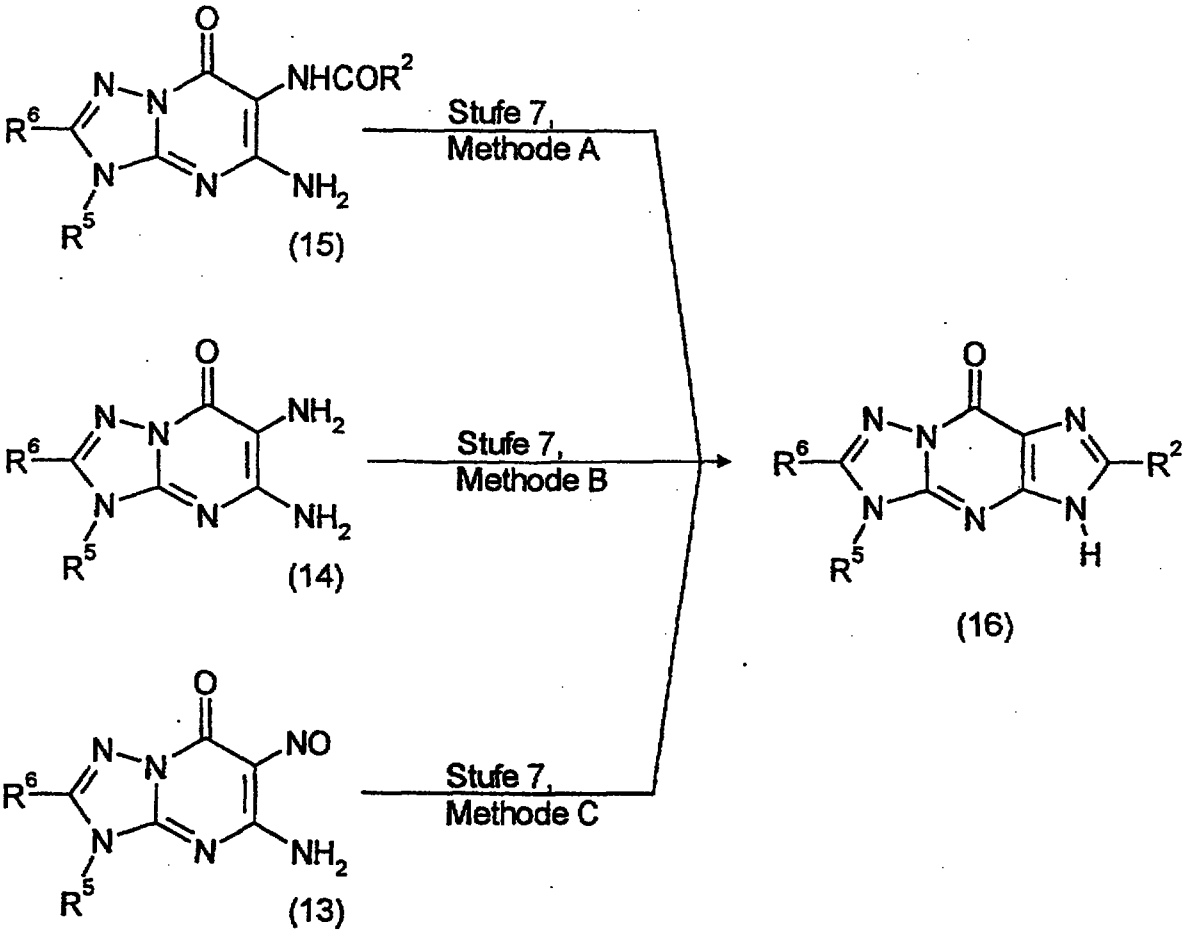
Entsprechend den zuvor für die Umsetzung der Verbindungen (7) zu (8) (vgl. Schema 6, Stufe 6) beschriebenen Verfahrensvarianten lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (14) in die Verbindungen der allgemeinen Formel (15) überführen (Schema 11).



(14) (15)

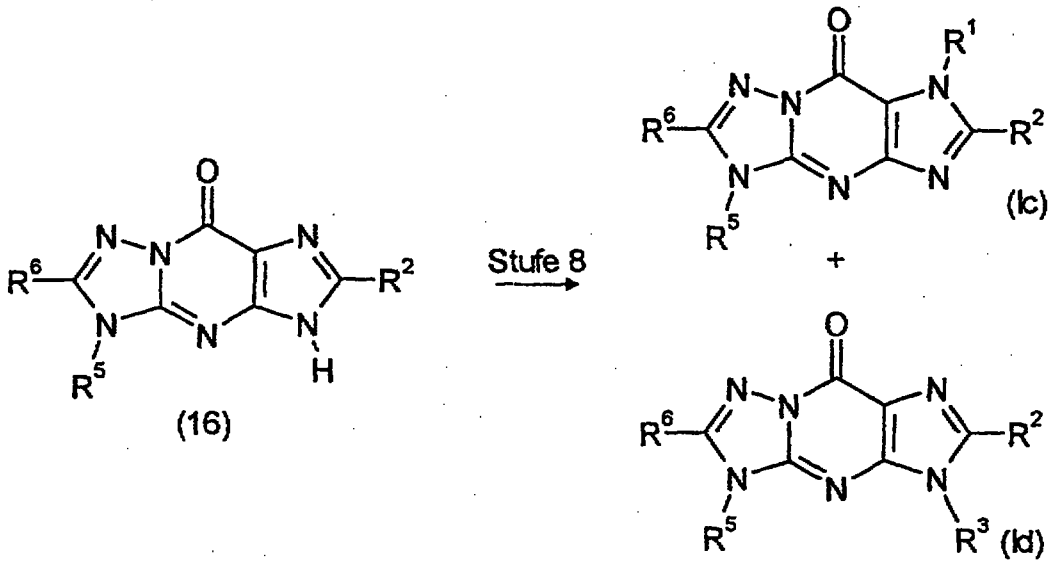
Schema 11:

Daraus lassen sich in Stufe 7 entsprechend zuvor beschriebenen Ringschlußreaktionsvarianten (vgl. Schema 7) die Verbindungen der allgemeinen Formel (16) erhalten (Schema 12).



Schema 12:

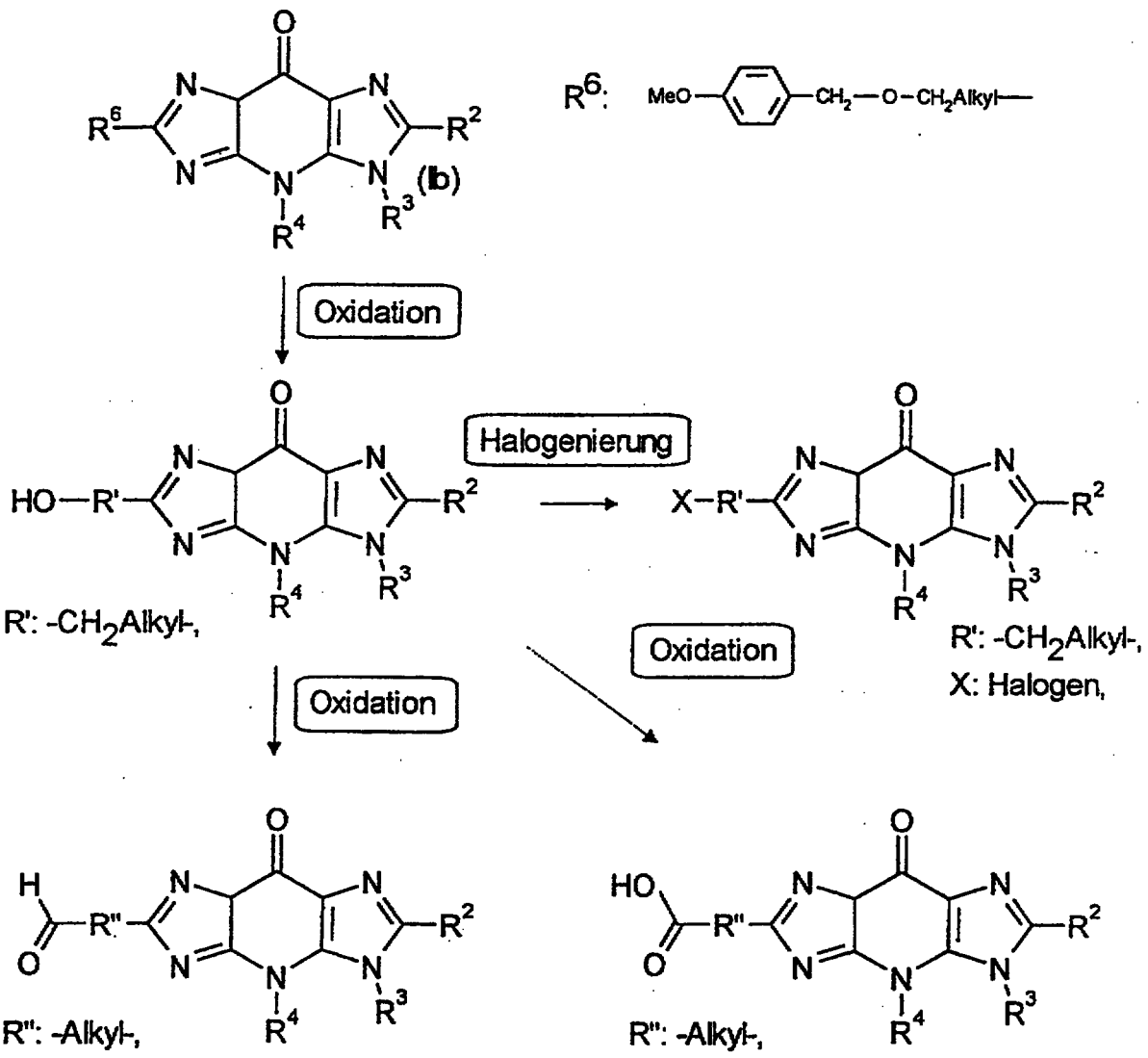
Aus diesen lassen sich durch die in Stufe 3 und 8 beschriebenen Alkylierungsreaktionen die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ic) und (Id) herstellen, die gegebenenfalls durch geeignete Reinigungs- bzw. Trennverfahren, beispielweise Auskristallisieren oder Säulenchromatographie, isoliert werden (Schema 13).



Schema 13:

Über Einführung geeignet substituierter Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 oder R^6 lassen sich die durch die zuvor beschriebenen Prozesse darstellbaren Triazolopurine (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) unter Anwendung allgemein bekannter Verfahren weitergehend funktionalisieren. Hierzu bietet sich gegebenenfalls die Verwendung geeigneter Schutzgruppen an. Das nachfolgende Schema 14 erläutert beispielhaft daraus erwachsende Modifikationsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen (Ib) am Rest R^6.

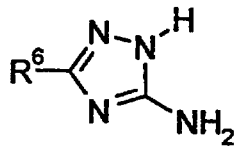
Die beispielhaft in Schema 14 skizzierten Reaktionen führen zu reaktiven Triazolopurinen, die als Ausgangsverbindungen für weitergehende Strukturvariationen dienen können (Veresterungen, Alkylierungen, Substitutionen etc.). Erfindungsgemäß sind Funktionalisierungen sämtlicher Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 oder R^6 durchführbar. Diese Modifizierungen sind nicht auf Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib) beschränkt, sondern ebenfalls auf die Triazolopurine der allgemeinen Formeln (Ia), (Ic) und (Id) übertragbar. Schema 14 dient zur beispielhaften Erläuterung möglicher Strukturvariationen der Triazolopurine (Ia), (Ib), (Ic) und (Id), ohne die Erfindung auf die dort dargestellten Reaktionsfolgen zu beschränken.



Schema 14:

Die vorliegende Erfindung wird anhand beispielhafter Synthesevorschriften für Triazolopurine näher erläutert. Diese Beispiele dienen der Illustration, ohne die Erfindung auf deren Umfang zu beschränken.

Stufe 1: Synthese von 5-substituierten 3-Amino-1,2,4-triazolen (3):



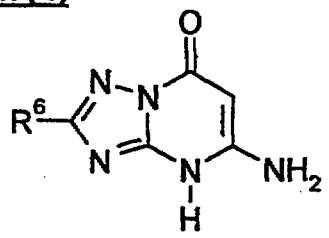
(3)

Das unsubstituierte 3-Amino-1,2,4-triazol ist käuflich, die benötigten 5-substituierten 3-Amino-1,2,4-triazole können entsprechend literaturbekannten Verfahren hergestellt werden, die beispielsweise in J. Chem. Soc. 1929, 816, J. Org. Chem. 1926, 1729 oder Org. Synthesis 26, 11 veröffentlicht sind. Die Carbonsäuren R^6-COOH bzw. Nitrile R^6-CN sind käuflich erhältlich oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Tabelle 1:

Nr.	R^6	Ausbeute (%)	Fp (°C)
1.1.	-H	käuflich	-
1.2.	-Methyl	76	145-148
1.3.	-Ethyl	75	152
1.4.	-n-Propyl	62	140-143
1.5.	-i-Propyl	67	103-104
1.6.	-n-Butyl	62	118
1.7.	-t-Butyl	39	130-131
1.8.	Benzyl-	70	167-169
1.9.	Cyclopentyl-	64	168-172
1.10.	2-Furyl- (Semisulfat)	76	207-208
1.11.	Phenyl-	68	185-186
1.12.	Cyclohexylmethyl-	51	186-188
1.13.	2-Phenylethyl-	53	139-140
1.14.	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	41	-
1.15.	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	54	153
1.16.	(4-Ph-CH_2O-Ph)-CH_2-	57	196-200
1.17.	4-Fluorbenzyl-	100	163-164
1.18.	3,4-Difluorbenzyl-	81	135-137
1.19.	3-Pyridylmethyl-	58	192-196

Stufe 2: Synthese von 2-substituierten *4H*-5-Amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-on-Derivaten (4)



(4)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

2,3 g (0,1 Mol) Natrium werden in 10 ml abs. Ethanol gelöst, dann gibt man 14,7 g (0,13 Mol) Cyanessigsäureethylester zu. Die Mischung wird 1 - 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 0,1 Mol des gewünschten, 5-substituierten 3-Aminotriazols versetzt und 4 - 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und unter Rühren sauer gestellt, dann wird der Feststoff abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

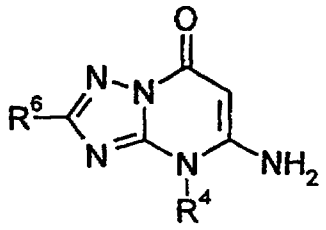
Nach diesem Verfahren wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt:

Tabelle 2:

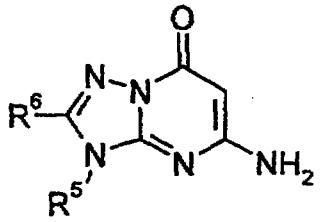
Nr	R^6	Ausbeute (%)	Fp (°C)
2.1.	-H	73	>370
2.2.	-Methyl	76	>300
2.3.	-Ethyl	81	>300
2.4.	-n-Propyl	80	290 (Zers.)
2.5.	-i-Propyl	81	294 (Zers.)
2.6.	-n-Butyl	77	256
2.7.	-t-Butyl	78	>300
2.8.	Benzyl-	82	300 (Zers.)
2.9.	Cyclopentyl-	83	310 (Zers.)
2.10.	2-Furyl-	61	-
2.11.	Phenyl-	75	-
2.12.	Cyclohexylmethyl-	81	> 300
2.13.	2-Phenylethyl-	83	295-296
2.14.	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	68	302
2.15.	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	89	245
2.16.	(4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-	96	296-298

Nr	R^6	Ausbeute (%)	Fp (°C)
2.17.	4-Fluorbenzyl-	79	300-302
2.18.	3,4-Difluorbenzyl-	62	290-292
2.19.	3-Pyridylmethyl-	82	>300

Stufe 3: Synthese der alkylierten Triazolopyrimidin-Derivate (5) und (12):



(5)



(12)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

66 mMol des betreffenden 5-Amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ons (4) werden in der 10 - 20fachen Menge wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und mit 76 mMol Kaliumcarbonat und 76 mMol des gewünschten Alkyljodids versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 - 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Methylenchlorid verrührt. In vielen Fällen läßt sich nach dieser Behandlung (5) als Feststoff abfiltrieren und dadurch isolieren. Aus dem Filtrat kann dann, wie nachfolgend beschrieben, das Isomere (12) gewonnen werden.

Falls beim Verrühren kein Feststoff anfällt bzw. zur Isolierung von (12) aus dem Filtrat werden die Phasen des Filtrats getrennt, die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Durch chromatographische Reinigung des Rückstand werden (5) und ggfs. (12) isoliert. Die benötigten Alkylhalogenide R'-X (mit R'=R^4,R^5) sind käuflich erhältlich oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

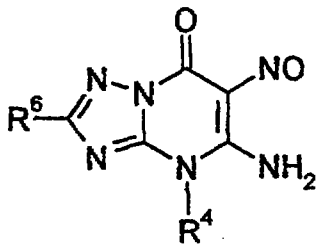
Nach diesem Verfahren wurden u.a.die folgenden Substanzen hergestellt:

Tabelle 3:

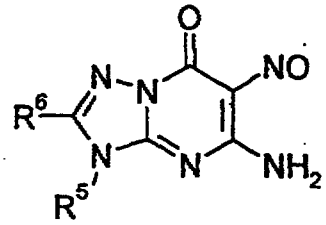
Nr.	R^6	R^4	R^5	Ausbeute (%)	Fp (°C)
3.1	-H	-Methyl	-	80	310(Zers.)
3.2	-H	-n-Propyl	-	58	184 - 186
3.3	-H	-	-n-Propyl	18	183
3.4	-Methyl	-n-Propyl	-	61	228
3.5	-Ethyl	-n-Propyl	-	65	194
3.6	-n-Propyl	-n-Propyl	-	69	170
3.7	-i-Propyl	-n-Propyl	-	50	138
3.8	-Butyl	-n-Propyl	-	62	167
3.9	-t-Butyl	-n-Propyl	-	64	164 - 165
3.10	2-Furyl-	-n-Propyl	-	45	260 - 262
3.11	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	64	148 - 150
3.12	Cyclopentyl-	-	-n-Propyl	22	173
3.13	Benzyl-	-n-Propyl	-	60	208
3.14	Benzyl-	-Methyl	-	52	296
3.15	Benzyl-	-Ethyl	-	58	213
3.16	Benzyl	-i-Propyl	-	29	232
3.17	Benzyl-	-n-Butyl	-	55	175
3.18	Benzyl-	-Pentyl	-	63	188
3.19	Benzyl-	Benzyl-	-	51	180 - 181
3.20	Phenyl-	-n-Propyl	-	30	270 - 271
3.21	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	67	210-212
3.22	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	29	173-174
3.23	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	-	58	177-180
3.24	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	100	-*
3.25	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	63	240-242
3.26	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-	53	-
3.27	3,4-Difluorbenzyl-	-Ethyl	-	61	228
3.28	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	94	186-188

*Isomerentrennung auf Folgestufe

Stufe 4: Synthese der Nitrosoverbindungen (6) bzw. (13)



(6)



(13)

Allgemeine Arbeitsvorschriften (Variante A):

10 mMol 5-Amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-on (4), (5) oder (12) werden in 10-30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst oder suspendiert, und die Mischung wird auf -5 °C abgekühlt. Man gibt 20 mMol Isoamylnitrit so zu, daß die Temperatur nicht über 0 °C steigt und rührt bei dieser Temperatur 4 - 24 h, anschließend bei Bedarf noch bis zur Vervollständigung der Reaktion bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Ether verrührt, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Nach diesem Verfahren wurden u.a. die folgenden Substanzen hergestellt:

Tabelle 4a:

Nr.	R^6	R^4	R^5	Ausbeute (%)	Fp (°C)
4.1	-H	-H	-	85	>350
4.2	-H	-Methyl	-	79	248
4.3	-H	-n-Propyl	-	81	211 (Zers.)
4.4	-Methyl	-n-Propyl	-	88	226 (Zers.)
4.5	-Ethyl	-n-Propyl	-	94	190
4.6	-n-Propyl	-n-Propyl	-	96	206 (Zers.)
4.7	-i-Propyl	-n-Propyl	-	72	210 (Zers.)
4.8	-n-Butyl	-n-Propyl	-	95	196 (Zers.)
4.9	-t-Butyl	-n-Propyl	-	93	200 (Zers.)
4.10	2-Furyl-	-n-Propyl	-	85	261
4.11	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	97	224 (Zers.)
4.12	Cyclopentyl-	-H	-	89	225 (Zers.)
4.13	Benzyl-	-H	-	97	238 (Zers.)
4.14	Benzyl-	-n-Propyl	-	95	208 (Zers.)

Nr.	R^6	R^4	R^5	Ausbeute (%)	Fp (°C)
4.15	Benzyl-	-Methyl	-	96	233 (Zers.)
4.16	Benzyl-	-Ethyl	-	97	226 (Zers.)
4.17	Benzyl	-i-Propyl	-	88	190 (Zers.)
4.18	Benzyl-	-n-Butyl	-	93	196
4.19	Benzyl-	-n-Pentyl	-	74	190 (Zers.)
4.20	Benzyl-	Benzyl-	-	96	236
4.21	Phenyl-	-n-Propyl	-	92	257 - 258 (Zers.)
4.22	-H	-	-n-Propyl	63	206 (Zers.)
4.23	Cyclopentyl-	-	-n-Propyl	74	146
4.24	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	83	208-209
4.25	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	90	200-201
4.26	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	-	93	214-216
4.27	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	56	156-158
4.28	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	97	201 Zers.
4.29	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-	89	241-242
4.30	3,4-Difluorbenzyl-	-Ethyl	-	97	234-236
4.31	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	44	229

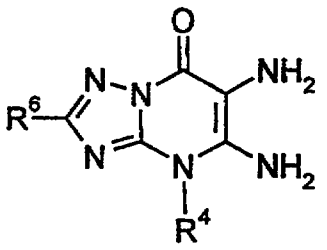
Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante B):

20 mMol 5-Amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-on (4), (5) oder (12) werden in 80-100 ml Eisessig suspendiert. Die Mischung wird auf 70°C erwärmt, mit einer Lösung von 20 mMol Natriumnitrit in 2-4 ml H_2O versetzt und 0,5-2 h bei 70°C, dann weitere 0,5-2 h bei 10°C gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach diesem Verfahren wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt!

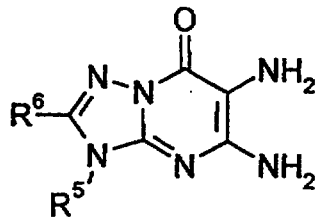
Tabelle 4b:

Nr.	R^6	R^4	R^5	Ausbeute (%)	Fp (°C)
4.32	Benzyl-	-H	-	65	236 (Zers.)

Stufe 5: Synthese der Diamine (7) bzw. (14):



(7)



(14)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante A):

12,7 mMol der Nitrosoverbindung (6) bzw. (13) werden unter Rühren in 86 ml H_2O suspendiert und mit 4,9 g (2,9 mMol) $Na_2S_2O_4$ versetzt. Die Suspension wird auf 80°C erhitzt, und innerhalb von 30 Min. werden 15 ml 50%ige H_2SO_4 zugegeben. Die Mischung wird bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen fällt in den meisten Fällen das Produkt als Semisulfat aus. Sollte kein Feststoff ausfallen, neutralisiert man mit 30%iger Natronlauge und filtriert die ausgefallene freie Base ab.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante B):

Zu einer Mischung aus 175 ml 25%igem wäßrigem Ammoniak und 36 ml Ethanol gibt man unter Rühren 11,5 mMol Nitrosoverbindung (6) oder (13). Anschließend rührt man bei 30°C, bis sich die Nitrosoverbindung weitgehend gelöst hat, tropft eine Lösung von 6,1 g (34,7 mMol) $Na_2S_2O_4$ in 57 ml H_2O zu und rührt weitere 1,5 - 3 h bei Raumtemperatur. Sollte anschließend noch Ausgangsverbindung vorhanden sein, gibt man 10% der o.a. Menge an $Na_2S_2O_4$ nach und rührt bis zur Beendigung der Umsetzung. Das Produkt wird durch Abfiltrieren isoliert.

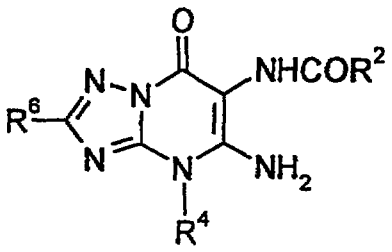
Nach einer dieser Varianten (A oder B, s. Tabelle 5) wurden u.a. die in Tabelle 5 beschriebenen Verbindungen hergestellt:

Tabelle 5:

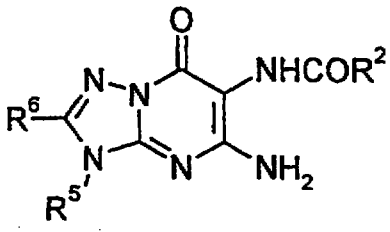
Nr.	R^6	R^4	R^5	Variante	Ausbeute in %	Salzform	Schmelzpunkt in °C
5.1	-H	-H	-	A	73	Semisulfat	>300
5.2	-H	-Methyl	-	A	65	-	267 (Zers.)
5.3	-H	-n-Propyl	-	A	65	-	185-188
5.4	-Methyl	-n-Propyl	-	A	70	-	174
5.5	-Ethyl	-n-Propyl	-	A	78	-	170-172
5.6	-n-Propyl	-n-Propyl	-	A	82	-	148-150
5.7	-i-Propyl	-n-Propyl	-	A	52	-	193
5.8	-n-Butyl	-n-Propyl	-	A	71	-	140-142
5.9	-t-Butyl	-n-Propyl	-	B	90	-	168
5.10	Cyclopentyl-	-H	-	A	74	Semisulfat	224
5.11	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	A	48	Semisulfat	195-197
5.12	2-Furyl-	-n-Propyl	-	B	75	-	204-205
5.13	Benzyl	-i-Propyl	-	A	8	Semisulfat	223
5.14	Benzyl-	-n-Propyl	-	A	62	Semisulfat	217
5.15	Benzyl-	-Methyl	-	B	91	-	248

Nr.	R^6	R^4	R^5	Variante	Ausbeute in %	Salzform	Schmelzpunkt in °C
5.16	Benzyl-	-Ethyl	-	B	95	-	175
5.17	Benzyl-	-n-Butyl	-	A	48	Semisulfat	203-205
5.18	Benzyl-	-n-Pentyl	-	B	92	-	146
5.19	Benzyl-	-H	-	A	47	Semisulfat	218-220
5.20	Benzyl-	Benzyl-	-	B	80	-	273
5.21	Phenyl-	-n-Propyl	-	A	79	Semisulfat	260
5.22	-H	-	-n-Propyl	A	81	-	222-224
5.23	Cyclopentyl-	-	-n-Propyl	A	86	-	175
5.24	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	B	94	-	158-160
5.25	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	B	94	-	204-205
5.26	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	-	B	86	-	154-156
5.27	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	B	88	-	133-139
5.28	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	B	84	-	155
5.29	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-	B	88	-	202-205
5.30	3,4-Difluorbenzyl-	-Ethyl	-	B	95	-	209-212
5.30	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	B	82	-	179-180

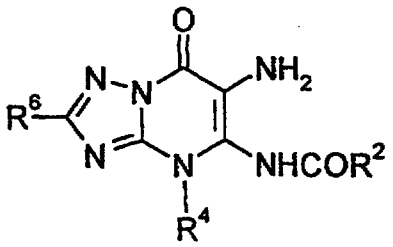
Stufe 6: Synthese der Amide (8) bzw. (15):



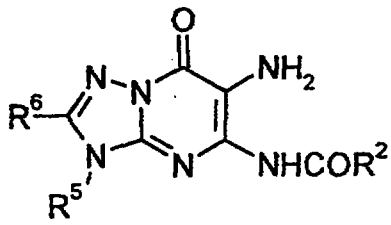
+



+



(8)



(15)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante A):

30 mMol Diaminoverbindung (7) bzw. (14) werden in 165 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und mit 45 mMol (im Falle von Semisulfaten mit 78 mMol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Man rührt 30 Min. bei Raumtemperatur, kühlt die Mischung auf 5 - 10°C und gibt eine Lösung aus 39 mMol des gewünschten Carbonsäurechlorids in 16 ml wasserfreiem Dimethylformamid zu. Anschließend wird 2 h bei 10°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird auf Wasser gegeben, der Feststoff abfiltriert, gewaschen und ggfs. durch Umkristallisation oder Chromatographie gereinigt.

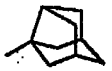
Die benötigten Carbonsäurechloride sind käuflich oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Nach diesem Verfahren wurden u.a. die in Tabelle 6a beschriebenen Verbindungen der Formel (8) und (15) hergestellt:

Tabelle 6a:

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute in %	Schmelzpunkt in °C
6.1	-H	-H	-	Cyclopentyl-	86	284 (Zers.)
6.2	-H	-Methyl	-	Benzyl-	35	306
6.3	-H	-n-Propyl	-	Benzyl-	65	178
6.4	-H	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	95	192
6.5	-Methyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	71	208
6.6	-Ethyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	72	209
6.7	-Ethyl	-n-Propyl	-	-Ethyl	77	-
6.8	-n-Propyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	90	210
6.9	-n-Propyl	-n-Propyl	-	Phenyl-	68	205
6.10	-n-Propyl	-n-Propyl	-	4-Fluorbenzyl-	84	200
6.11	-i-Propyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	71	148
6.12	-n-Butyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	66	173
6.13	-t-Butyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	60	100
6.14	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	76	205
6.15	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-Methyl	70	243
6.16	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	Benzyl-	76	160
6.17	2-Furyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	74	-
6.18	2-Furyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	73	-
6.19	Benzyl-	-H	-	Cyclopentyl-	51	254-257
6.20	Benzyl-	Benzyl-	-	Cyclopentyl-	90	-
6.21	Benzyl-	-Ethyl	-	3-Tetrahydrofuranyl-	60	227
6.22	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Tetrahydropyranyl-	65	237

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute in %	Schmelzpunkt in °C
6.23	Benzyl-	-Ethyl	-	2-Pyridyl-	63	223
6.24	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Pyridyl-	55	
6.25	Benzyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	61	183
6.26	Benzyl-	-n-Propyl	-	-n-Propyl	62	166
6.27	Benzyl-	-Methyl	-	Cyclopentyl-	88	205-208
6.28	Benzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	90	188-189
6.29	Benzyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	77	170
6.30	Benzyl-	-n-Butyl	-	Cyclopentyl-	60	163
6.31	Benzyl-	-n-Pentyl	-	Cyclopentyl-	67	162
6.32	Phenyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	47	165-166
6.33	Phenyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	68	>300
6.34	-H	-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	69	248
6.35	Benzyl-	-Ethyl	-	2-Pyridyl-	40	223
6.36	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Pyridyl-	55	-
6.37	Benzyl-	-Ethyl	-	3-Pyridyl-	88	206
6.38	Benzyl-	-Ethyl	-	Cyclohexyl-	86	186-187
6.39	Benzyl-	n-Butyl-	-	-H	84	231-232
6.40	Benzyl-	-H	-	Phenyl-	72	276-279
6.41	Benzyl-	-H	-	2-Furyl-	69	305-307
6.42	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	73	163-165
6.43	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	71	186-187
6.44	2-Furyl-	-n-Propyl	-	2-Furyl-	81	228

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute in %	Schmelzpunkt in °C
6.45	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	81	204-207
6.46	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	70	196-198
6.47	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	95	182-183
6.48	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	81	155-156
6.49	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	3-Tetrahydrofuranyl-	65	179-180
6.50	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	41	306-308
6.51	(4-MeO-Ph)- OCH_2-	-Ethyl	-	-Ethyl	93	160-164
6.52	(4-MeO-Ph)- OCH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	76	176-178
6.53	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	91	133-136
6.54	(4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	86	190
6.55	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-		98	-
6.56	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	62	206-208
6.57	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-	tert.-Butyl-	53	-
6.58	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-		75	-
6.59	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-		91	-
6.60	3,4-Difluorbenzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	100	222-224
6.61	3,4-Difluorbenzyl-	-Ethyl	-		100	-
6.62	Benzyl-	-Ethyl	-		87	-
6.63	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-		79	134-137

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante B):

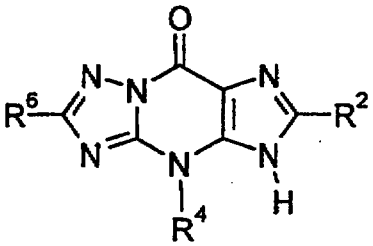
6,6 mMol eines Diamins (7) bzw. (14) werden mit 7,3 mMol der entsprechenden Carbonsäure in 15-25 ml Acetonitril suspendiert. 7,3 mMol N-Methylmorpholin werden unter Rühren langsam zugesetzt. Anschließend wird eine Lösung von 7,3 mMol Chlorameisensäureisobutylester in 6-7 ml Acetonitril bei 20-25°C binnen 10-20 Minuten zugetropft. Die erhaltene Suspension wird 4-6 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert und mit Acetonitril gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird konzentriert und an Kieselgel chromatographiert.

Nach diesem Verfahren wurden u.a. die in Tabelle 6b beschriebenen Verbindungen der Formel (8) und (15) hergestellt:

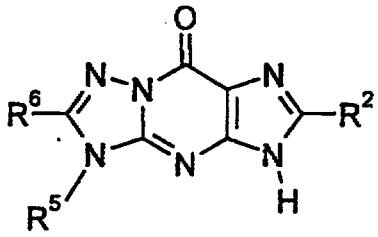
Tabelle 6b:

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute in %
6.64	4-Fluorbenzyl-	Ethyl-	-		26

Stufe 7: Ringschlußreaktionen zu den Triazolopurinen (9) bzw. (16)



(9)



(16)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode A, Variante A):

14,4 mMol (8) bzw. (15) werden in 75,5 ml H_2O und 37,8 ml Ethanol suspendiert und mit 17,4 ml 50%iger NaOH und 4,82 g (65 mMol) $Ca(OH)_2$ 24 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt den Ansatz abkühlen, stellt ihn sauer, filtriert den Feststoff ab und trocknet ihn. Das Produkt wird gegebenenfalls durch Umkristallisation oder Chromatographie gereinigt.

Nach diesem Verfahren wurden u.a. die in Tabelle 7a beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formeln (9) und (16) hergestellt.

Tabelle 7a:

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute in %	Schmelzpunkt in °C
7.1	-H	-H	-	Cyclopentyl-	80	>360
7.2	-H	-Methyl	-	Benzyl-	35	306
7.3	-H	-n-Propyl	-	Benzyl-	68	222-223
7.4	-H	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	59	250
7.5	-Methyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	62	262-264
7.6	-Ethyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	58	253
7.7	-Ethyl	-n-Propyl	-	-Ethyl	68	229
7.8	-n-Propyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	75	256
7.9	-n-Propyl	-n-Propyl	-	Phenyl-	49	300 (Zers.)
7.10	-n-Propyl	-n-Propyl	-	4-Fluorbenzyl-	65	221
7.11	-i-Propyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	62	260-261
7.12	-n-Butyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	72	246
7.13	-t-Butyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	64	310
7.14	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	85	245-248
7.15	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-Methyl	56	248-250
7.16	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	Benzyl-	70	233
7.17	2-Furyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	61	>300 (Zers.)
7.18	2-Furyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	44	>300 (Zers.)
7.19	Benzyl-	-H	-	Cyclopentyl-	40	270 (Zers.)
7.20	Benzyl-	Benzyl-	-	Cyclopentyl-	13	270
7.21	Benzyl-	-Ethyl	-	3-Tetrahydrofuranyl-	60	227

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute in %	Schmelzpunkt in °C
7.22	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Tetrahydropyranyl-	64	237
7.23	Benzyl-	-Ethyl	-	2-Pyridyl-	21	287
7.24	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Pyridyl-	8	346
7.25	Benzyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	57	223
7.26	Benzyl-	-n-Propyl	-	-n-Propyl	53	202
7.27	Benzyl-	-Methyl	-	Cyclopentyl-	13	265-267
7.28	Benzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	56	242
7.29	Benzyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	67	234-235
7.30	Benzyl-	-n-Butyl	-	Cyclopentyl-	53	238-240
7.31	Benzyl-	-n-Pentyl	-	Cyclopentyl-	56	231-236
7.32	Phenyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	97	>300 (Zers.)
7.33	Phenyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	78	>300 (Zers.)
7.34	-H	-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	36	217-220
7.35	-H	-	-Ethyl	Cyclopentyl-	2,4	260
7.36	Benzyl-	-Ethyl	-	3-Pyridyl-	11	331-332
7.37	Benzyl-	-Ethyl	-	Cyclohexyl-	74	260-262
7.38	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	60	261-263
7.39	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	62	225-227
7.40	2-Furyl-	-n-Propyl	-	2-Furyl-	9	385-387
7.41	Benzyl-	-H	-	2-Furyl-	14	352-354
7.42	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	73	230-232
7.43	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	62	273-274

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute in %	Schmelzpunkt in °C
7.44	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	31	282-283
7.45	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	53	292-294
7.46	Cyclopentyl-	n-Propyl	-	3-Tetrahydrofuranyl-	56	289-290
7.47	Cyclopentyl-	n-Propyl	-	Cyclopentyl-	41	306-308
7.48	(4-MeO-Ph)-OCH_2-	-Ethyl	-	-Ethyl	47	225
7.49	(4-MeO-Ph)-OCH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	20	234-236
7.50	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	70	182
7.51	(4-$PhCH_2O$-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	70	251
7.52	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	71	252-254
7.53	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-	-tert.-Butyl	73	262-264
7.54	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-		53	337-339
7.55	4-Fluorbenzyl-	-Ethyl	-		45	325-327
7.56	3,4-Difluorbenzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	60	264-266
7.57	3,4-Difluorbenzyl-	-Ethyl	-		58	315-317
7.58	Benzyl-	-Ethyl	-		67	320-322
7.59	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-		57	330-332

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode A, Variante B):

4 mMol eines Amids (8) bzw. (15) werden in 10-15 ml Tetrahydrofuran und 25-35 ml H_2O mit 46 mMol Lithiumhydroxyd-Monohydrat 14 Tage bei 45-65° gerührt. Danach wird mit 6 n Salzsäure angesäuert und abgesaugt. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Das erhaltene Produkt wird an einer Kieselgel-Säule chromatographisch getrennt.

Nach diesem Verfahren wurden u.a. die in Tabelle 7b beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (9) hergestellt.

Tabelle 7b:

Nr.	R^6	R^4	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
7.62	Cyclohexylmethyl-	Ethyl-		10	246-248
7.63	Cyclohexylmethyl-	Ethyl-		3	258-260 (Zers.)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode B):

10,1 mMol (7) bzw. (14) werden in 34 ml Formamid 1,5 h bei 200°C gerührt. Das verbleibende Formamid wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrührt. Den Feststoff filtriert man ab, wäscht ihn mit Wasser und reinigt das Produkt durch Umkristallisation oder Chromatographie.

Nach diesem Verfahren wurden u.a. die in Tabelle 7c aufgeführten Verbindungen (9) und (16) hergestellt:

Tabelle 7c:

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
7.64	-Ethyl	-n-Propyl	-	-H	84	>300
7.65	Cyclopentyl-	-H	-	-H	53	215
7.66	Cyclopentyl-	-Methyl	-	-H	7	>300
7.67	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	-H	58	328-330
7.68	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-H	58	287 (Zers.)
7.69	2-Furyl-	-n-Propyl	-	-H	74	>300 (Zers.)

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
7.70	Benzyl-	-Methyl	-	-H	9	>300
7.71	Benzyl-	-n-Propyl	-	-H	75	>300
7.72	Benzyl-	-i-Propyl	-	-H	90	>300
7.73	Benzyl-	-n-Butyl	-	-H	75	>300
7.74	Benzyl-	-H	-	-H	63	>300
7.75	Phenyl-	-n-Propyl	-	-H	75	295-296 (Zers.)
7.76	Cyclopentyl-	-	-n-Propyl	-H	35	202-203
7.77	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	-H	58	328-330
7.78	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	-H	87	328-330
7.79	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	-H	84	273

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode C):

Zu einer Lösung von 6,8 mMol des gewünschten N-Formylamins in 6 ml Diglyme gibt man bei 0°C 0,66 ml (7,2 mMol) Phosphoroxychlorid. Man rührt 30 Minuten im Eisbad und setzt dann 4,8 mMol Nitrosoverbindung (6) bzw. (13) zu. Die Mischung wird 30 - 60 Min. bei 80°C gerührt und auf Eiswasser gegeben, das feste Produkt wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung kristallisiert man um oder reinigt durch Chromatographie.

Nach diesem Verfahren wurden u.a. die in Tabelle 7d beschriebenen Verbindungen (9) hergestellt:

Tabelle 7d:

Nr.	R^6	R^4	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
7.80	Benzyl-	-n-Propyl	N-Morpholinyl-	21	298
7.81	Benzyl-	-n-Propyl	4-Benzyl-1-piperazinyl-	21	266-268
7.82	Benzyl-	-n-Propyl	Dimethylamino-	9	272-274
7.83	Benzyl-	-n-Propyl	N-Piperidinyl-	22	294-297

Die benötigten Formylamine werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung der Amine mit 88%iger Ameisensäure und Acetanhydrid hergestellt.

Stufe 8: Alkylierungsreaktionen

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante A):

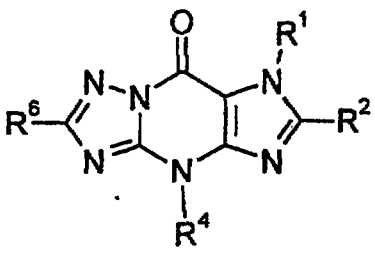
4 mMol in 4- und 5-Stellung unsubstituiertes 1,2,4-Triazolo[1,5-a]purin-9-on [(9) mit R^4 = H; (16) mit R^5 = H] werden in 26 ml wasserfreiem Dimethylformamid aufgenommen und zuerst mit einer Lösung von 0,1 g (4,2 mMol) Natrium in 4 ml wasserfreiem Ethanol, dann mit 4,2 mMol des gewünschten Alkyljodids versetzt. Man rührt die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur und engt sie dann zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 2n NaOH gelöst, die Lösung mit Toluol gewaschen und dann auf pH 6 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und durch Chromatographie gereinigt. Dabei können bei Bedarf auch die Di-Alkylierungsprodukte (Ia) und (Ib) isoliert werden.

Nach diesem Verfahren wurden u.a. die folgenden Verbindungen (9) hergestellt:

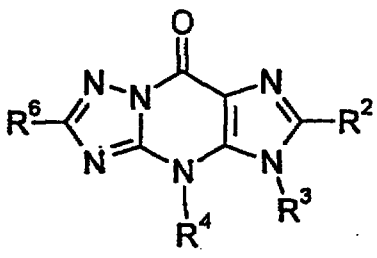
Tabelle 8a:

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
8.1	Benzyl-	-Methyl	-	-H	9	>300
8.2	Cyclopentyl-	-Methyl	-	-H	7	>300
8.3	-H	-Methyl	-	Cyclopentyl-	44	285
8.4	-H	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	57	249-253
8.5	-H	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	52	255
8.6	-H	-n-Butyl	-	Cyclopentyl-	45	243
8.7	-H	-t-Butyl	-	Cyclopentyl-	10	190-191
8.8	Benzyl-	-Ethyl	-	-t-Butyl	24	243-244
8.9	Benzyl-	-Ethyl	-	Phenyl-	24	343-345
8.10	-H	-n-Butyl	-	Cyclopentyl-	45	243
8.11	-H	-	-t-Butyl	Cyclopentyl-	4	149-150

Außerdem konnten nach diesem Verfahren die folgenden Verbindungen (Ia) und (Ib) erhalten werden:



(Ia)



(Ib)

Tabelle 8b:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
8.12	Benzyl-	-Ethyl	-Ethyl	-H	4	>300
8.13	-H	-Methyl	-Methyl	Cyclopentyl-	4	206
8.14	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-n-Propyl	-H	10	146
8.15	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-n-Propyl	-H	5	151
8.16	Benzyl-	-Ethyl	-Ethyl	2-Furyl-	16	187-189

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante B):

20,4 mMol in 4- und 5-Stellung unsubstituiertes 1,2,4-Triazolo[1,5-a]purin-9-on [(9) mit R^4 = H; (16) mit R^5 = H] werden zusammen mit 40,8 mMol Kaliumcarbonat und 40,8 mMol tert.-Butylbromid in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid 7 Tage bei 70°C gerührt. Man engt zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 100 ml 2n NaOH, wäscht die wäßrige Phase gründlich mit Toluol und neutralisiert sie. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1 extrahiert und der Extrakt eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel mit CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 isoliert man die isomeren Alkylierungsprodukte (9) und (16) (Tabelle 8c). Nach diesem Verfahren wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt.

Tabelle 8c:

Nr.	R^6	R^4	R^5	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
8.17	-H	-t-Butyl	-	Cyclopentyl-	10	190-191
8.18	-H	-	-t-Butyl	Cyclopentyl-	5	149-150

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante C):

0,05 Mol Ausgangsverbindung (9) werden in 500 ml abs. Dimethylformamid gelöst und mit 0,055 Mol Kaliumcarbonat und 0,055 Mol Benzylbromid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid/Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt , 1x mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether kristallisiert. Die u. a. so erhaltenen Verbindungen (Ia/Ib) sind in Tabelle 8d aufgeführt.

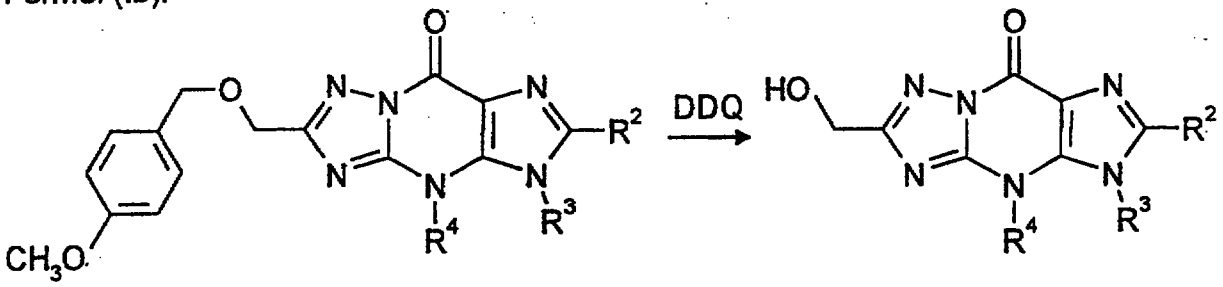
Tabelle 8d:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
8.19	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	85	127-128
8.20	(4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	66	138-140

IX. Funktionalisierung der Triazolopurine der allgemeinen Formel (I):

IX.a. Deblockierung von Triazolopurinen (Ia)/(Ib) mit geschützten Hydroxylfunktionen:

allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



DDQ: 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-benzochinon

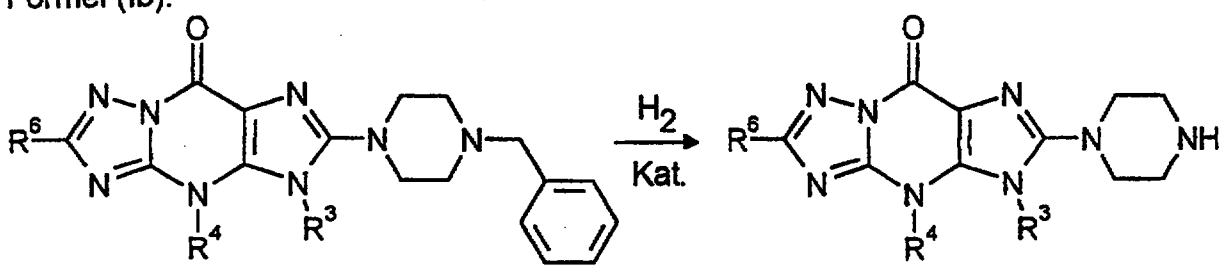
Obige Reaktion wurde in Anlehnung an ein literaturbekanntes Verfahren (Tetrahedron 1986, *42*, 3021) durchgeführt. Danach wurden u.a. folgende Verbindungen erhalten:

Tabelle 9:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
9.1	HO-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	97	204-207

IX.b. Deblockierung von Triazolopurinen (Ia)/(Ib) mit geschützten Aminfunktionen in der Seitenkette:

allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):

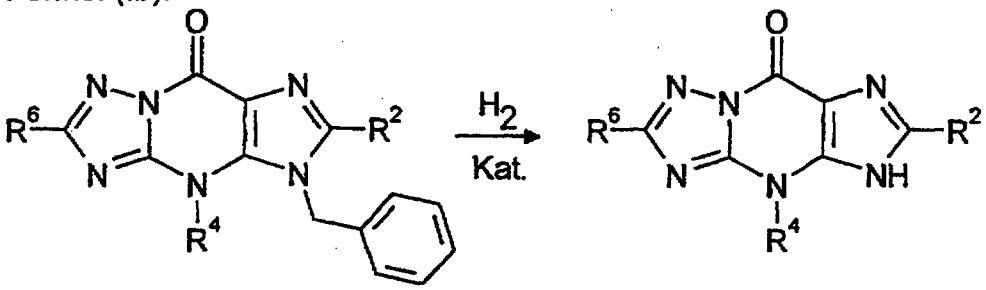


0,83 mMol eines 2-(4-N-benzyl-1-piperazinyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-ons werden in 30 ml Eisessig aufgenommen und bei 60°C und 5 bar 6 h in Anwesenheit von 0,1 g 10%igem Pd auf Kohle hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, der Rückstand zur Trockne eingeengt und mit CH_3OH verrührt, das feste Produkt abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Nach dieser Arbeitsvorschrift wurden u.a. erhalten:

Tabelle 10:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Salzform	Fp (°C)
10.1	Benzyl-	n-Propyl-	H-	1-Piperazinyl-	53	Acetat	260

IX.c. Abspaltung von Aminschutzgruppen von der Triazolopurin-Kernstruktur:
allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



3-N-Benzylierte Triazolopurine der allgemeinen Formel (I) werden in Methanol oder absolutem Eisessig gelöst und unter einer Wasserstoffatmosphäre (1-5 bar) bei 25-80°C mit Hilfe eines Palladiumkatalysators (z.B. Pd/C) über einen Zeitraum von 2,5 - 40 h hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, dampft ein und reinigt den Rückstand an Kieselgel. Das gereinigte Produkt wird aus dem Eluat kristallisiert, vorzugsweise mit Ether, und danach, soweit möglich, als Salz (vorzugsweise Methansulfonat) kristalliert. In dieser Weise wurden u.a. die nachstehenden Verbindungen erhalten.

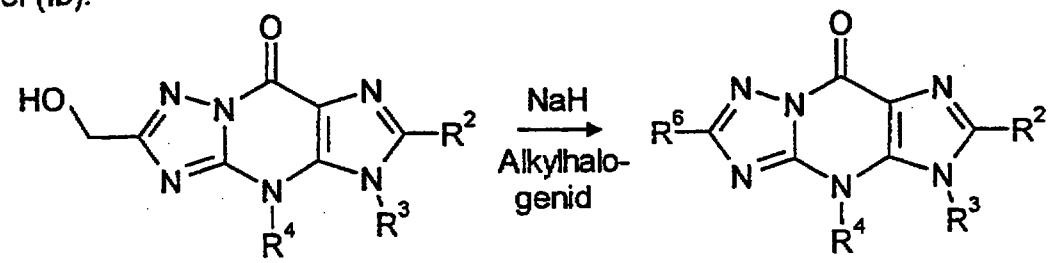
Tabelle 11:

Nr.	R_6	R_4	R_2	Salzform	Ausb. %	Fp (°C)
11.1	Methoxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	27	246-248
11.2	Ethoxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	45	224-225
11.3	Hydroxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	37	305-307
11.4	Benzoyloxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	54	238-239

Nr.	R_6	R_4	R_2	Salzform	Ausb. %	Fp (°C)
11.5	Dimethylaminomethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	Methansulfonat	29	224-225
11.6	N-Morpholinyl-methyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	Methansulfonat	47	184
11.7	Phenoxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	40	229

IX.d. Alkylierung Hydroxy-substituierter Triazolopurine:

allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



3 mMol Hydroxyalkyl- oder Hydroxyaryl-substituierter Triazolopurine der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib), (Ic) oder (Id) werden in 30 ml wasserfreiem Dimethylformid gelöst, mit 3,6 mMol Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl) versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit 3,6 mMol Alkyljodid versetzt und 1-2 Tage bei 25-60° gerührt. Zur Vervollständigung der Umsetzung werden je 50 % Natriumhydrid und Alkylhalogenid nachgegeben. Zur Aufarbeitung wird die Umsetzung zum Rückstand eingedampft, in Methylenchlorid und Wasser aufgenommen, mit 2 n Salzsäure angesäuert, die Wasserphase noch einmal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft .

Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt und das Eluat aus Ether kristallisiert.

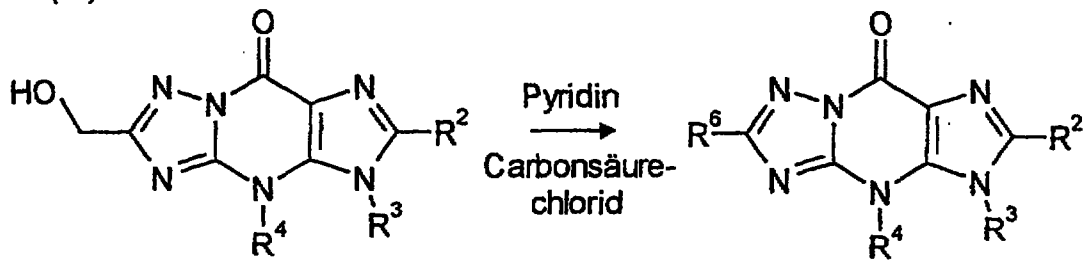
Nach diesem Verfahren wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt:

Tabelle 12:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
12.1	Methoxymethyl-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	37	116-118
12.2	Ethoxymethyl-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	36	120-123

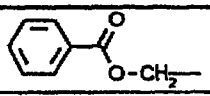
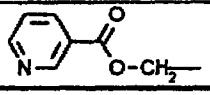
IX.e. Acylierung Hydroxy-substituierter Triazolopurine:

allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



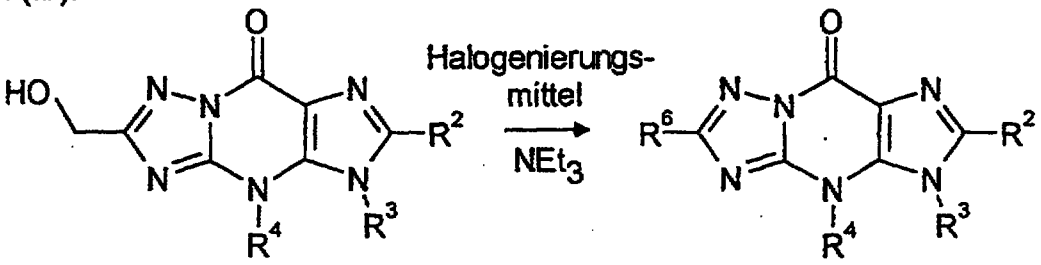
Die Hydroxylverbindung wird in Pyridin aufgenommen und unter Eiskühlung mit stöchiometrischen Mengen Säurechlorid versetzt. Nach vollständigem Umsatz wird der Ansatz auf Eiswasser gegeben und mit 2 n Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert.Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt und das Eluat aus Ether kristallisiert. Nach diesem Verfahren wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt:

Tabelle 13:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)
12.1		Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	73
12.2		Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	93

IX.f. Halogenierung Hydroxy-substituierter Triazolopurine:

allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



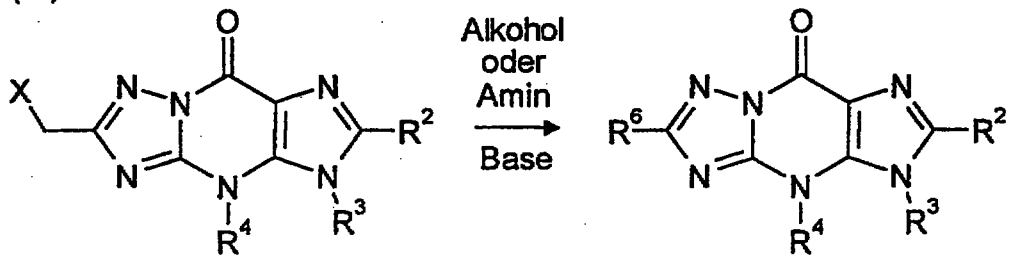
In üblicher Weise werden die hydroxylierten Triazolopurine mit Halogenierungsreagenzien wie $SOCl_2$, $SOBr_2$, $POCl_3$ etc. in inerten Lösungsmitteln bei Anwesenheit von Basen (z.B. NEt_3) in die entsprechenden Halogenide überführt.

Entsprechend wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt:

Tabelle 14:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
14.1	Br-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	66	188-189

IX.g. Nukleophile Substitution an Halogen-substituierten Triazolopurinen:
allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



X: Chlor, Brom, Iod

Unter Anwendung allgemein bekannter Standardverfahren lassen sich Halogen-substituierte Triazolopurin-Derivate durch Umsetzung mit Nukleophilen (z.B. Alkohole, Amine) bei Anwesenheit von Base in die entsprechenden Amine und Alkyloxy-/Aryloxy-Verbindungen überführen. Zur Darstellung der Amine sei auf die zuvor für Stufe 8 beschriebenen Synthesevorschriften verwiesen.

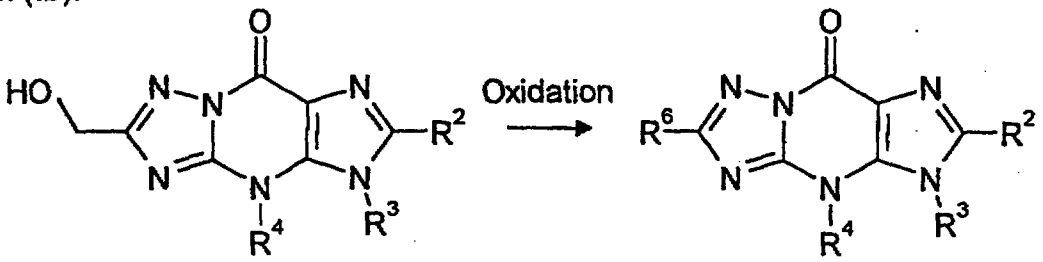
Die Alkyloxy-/Aryloxy-Verbindungen lassen sich entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift unter Punkt IX.d. synthetisieren. Entsprechend wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt:

Tabelle 15:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
15.1	$(CH_3)_2N$-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	100	-
15.2	N-Morpholinomethyl-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	96	-
15.3	Phenyloxymethyl-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	86	155

IX.h. Oxidation Hydroxy-substituierter Triazolopurine:

allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



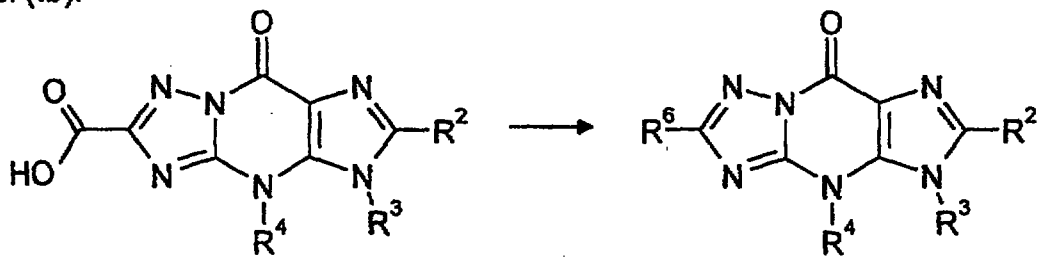
Unter Anwendung allgemein bekannter Standardverfahren (z.B. Tetrahedron Letters 1979, *5*, 399-402) lassen sich Hydroxy-substituierte Triazolopurin-Derivate in Triazolopurine mit Funktionalitäten höherer Oxidationsstufe (z.B. Aldehyde, Carbonsäuren) überführen. Entsprechend wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt:

Tabelle 16:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
16.1	-CHO	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	48	153-154
16.2	-COOH	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	38	157-158

IX.i. Derivatisierung von Triazolopurin-Carbonsäuren:

allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



Mit Hilfe literaturbekannter Verfahren lassen sich Triazolopurin-Carbonsäuren in eine Vielzahl von Carbonsäure-Derivaten (z.B. Halogenide, Anhydride, Amide, Ester etc.) umwandeln. Zur Darstellung der entsprechenden Triazolopurin-Carbonsäuremethylester kann die folgende Allgemeine Arbeitsvorschrift dienen:

0,003 mol Triazolopurincarbonsäure werden in einer 1 molaren Lsg. aus $SOCl_2$ (1,5 eq) in MeOH suspendiert. Die entstehende klare Lsg. wird bei Raumtemperatur

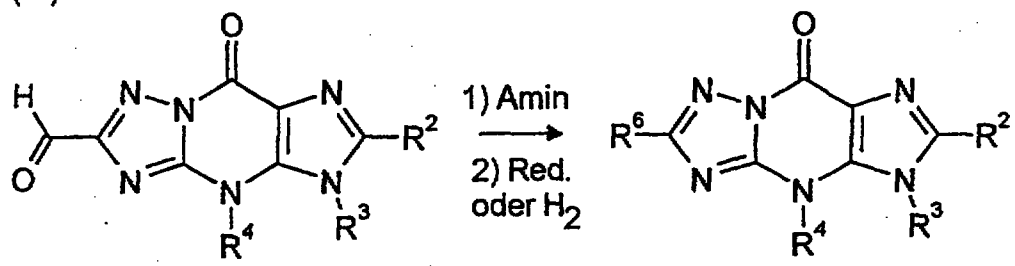
gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Nach diesem Verfahren wurden u.a. hergestellt:

Tabelle 17:

Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
17.1	$-COOCH_3$	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	71	155-157

IX.k. Reduktive Aminierung von Triazolopurin-Aldehyden:

allgemeines Syntheseschema am Beispiel von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib):



Unter Anwendung allgemeien bekannter Standardverfahren lassen sich Triazolopurin-Aldehyde durch Umsetzung mit primären oder sekundären Aminen und anschließende Reduktion oder Hydrierung der intermediär gebildeten Schiffschen Base in die entsprechenden Amine überführen. Entsprechend wurden u.a. die folgenden Verbindungen hergestellt:

Tabelle 18:

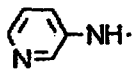
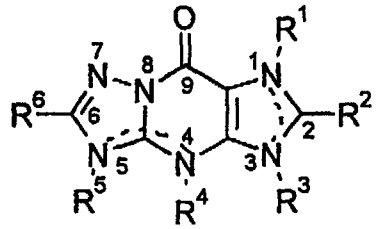
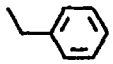
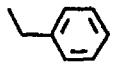
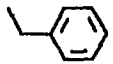
Nr.	R^6	R^4	R^1 oder R^3	R^2	Ausbeute (%)	Fp (°C)
18.1		Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	-	-

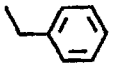
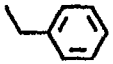
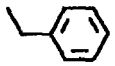
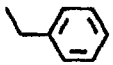
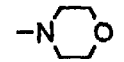
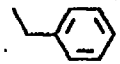
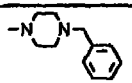
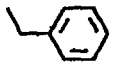
Tabelle 19 faßt die in Analogie zu den zuvor beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zusammen:

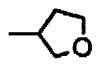
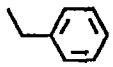
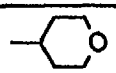


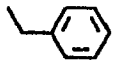
(I)

Tabelle 19:

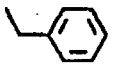
Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
1	-H	-H	-R^4 oder -R^5 = -H			> 300	6-Benzyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
2	-H	-H	-Methyl	-		> 300	6-Benzyl-4-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-purin-9-on
3	-H	-H	-n-Propyl	-		> 300	6-Benzyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-purin-9-on
4	-H	-H	-n-Butyl	-		> 300	6-Benzyl-4-n-butyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-purin-9-on
5	-H	-H	-i-Propyl	-		> 300	6-Benzyl-4-i-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-purin-9-on

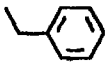
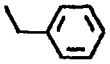
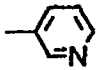
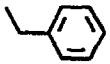
Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
6	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-		223	6-Benzyl-2-ethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
7	-H	-n-Propyl	-n-Propyl	-		202	6-Benzyl-2,4-di-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
8	-H		-Methyl	-		265-267	6-Benzyl-2-cyclopentyl-4-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
9	-H		-Ethyl	-		242	6-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
10	-H		-n-Propyl	-		234-235	6-Benzyl-2-cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
11	-H		-n-Butyl	-		238-240	6-Benzyl-4-n-butyl-2-cyclopentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
12	-H			-		270	4,6-Dibenzyl-2-cyclopentyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
13	-H		-n-Propyl	-		298	6-Benzyl-4-n-propyl-2-(N-morpholino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
14	-H		-n-Propyl	-		266-268	6-Benzyl-2-(4-benzylpiperazino)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
15	-H		-n-Propyl	-		260	6-Benzyl-4-n-propyl-2-(1-piperazinyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on

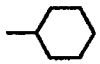
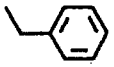
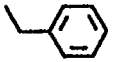
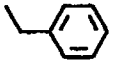
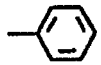
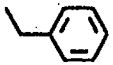
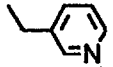
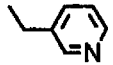
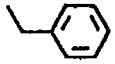
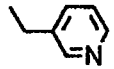
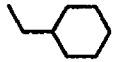
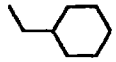
Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
16	-H		-Ethyl	-		237	6-Benzyl-4-ethyl-2-(3-tetrahydrofuryl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
17	-H		-Ethyl	-		227	6-Benzyl-4-ethyl-2-(4-tetrahydropyranyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
18	-H		-R^4 oder -R^5 = -H			270 Zers.	6-Benzyl-2-cyclopentyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
19	-H	-H	-R^4 oder -R^5 = -H			215	6-Cyclopentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
20	-H	-H	-Methyl	-		> 300	6-Cyclopentyl-4-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
21	-H	-H	-n-Propyl	-		287 Zers.	6-Cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
22	-H	$-CH_3$	-n-Propyl	-		248-250	6-Cyclopentyl-4-n-propyl-2-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
23	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-		245-248	6-Cyclopentyl-2-ethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
24	-H		-n-Propyl	-		233	2-Benzyl-6-cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
25	-H		-n-Pentyl	-		231-236	6-Benzyl-2-cyclopentyl-4-n-pentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on

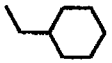
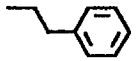
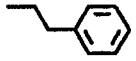
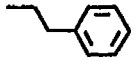
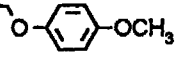
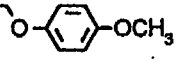
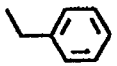
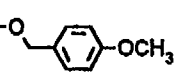
Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
26	-H		-CH_3	-	-H	306	2-Benzyl-4-methyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
27	-H		-n-Propyl	-	-H	222-223	2-Benzyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
28	-H		-R^4 oder -R^5 = -H		-H	> 360	2-Cyclopentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
29	-H		-Methyl	-	-H	285	2-Cyclopentyl-4-methyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
30	-H		-Ethyl	-	-H	249-253	2-Cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
31	-H		-n-Propyl	-	-H	250	2-Cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
32	-H		-Ethyl	-	-$COOCH_3$	270-271	6-Carboxymethyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
33	-H		-n-Propyl	-	-CH_3	262-264	2-Cyclopentyl-6-methyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
34	-H	-H	-n-Propyl	-	-Ethyl	> 300	6-Ethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
35	-H		-n-Propyl	-	-Ethyl	253	2-Cyclopentyl-6-ethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on

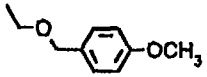
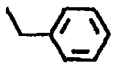
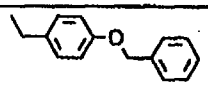
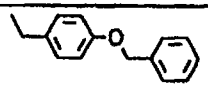
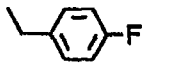
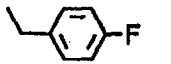
Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
36	-H		-n-Propyl	-	-n-Propyl	256	2-Cyclopentyl-4,6-di-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
37	-H		-n-Propyl	-	-i-Propyl	260-261	2-Cyclopentyl-6-i-propyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
38	-H		-n-Propyl	-	-n-Butyl	246	6-n-Butyl-2-cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
39	-H		-n-Propyl	-		310	6-t-Butyl-2-cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
40	-H		-n-Propyl	-	-n-Propyl	300 Zers.	4,6-Di-n-propyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
41	-H		-n-Propyl	-	-n-Propyl	221	4,6-Di-n-propyl-2-(p-fluorbenzyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
42	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-	-Ethyl	229	2,6-Diethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
43	-H	-H	-n-Propyl	-		295-296 Zers.	6-Phenyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
44	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-		> 300 Zers.	2-Ethyl-6-phenyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
45	-H		-n-Propyl	-		> 300 Zers.	2-Cyclopentyl-6-phenyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on

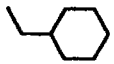
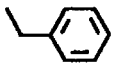
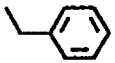
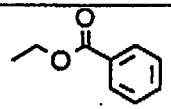
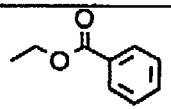
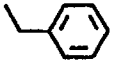
Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
46	-H	-H	-n-Propyl	-		> 300 Zers.	6-(2-Furyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
47	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-		> 300 Zers.	2-Ethyl-6-(2-furyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
48	-H		-n-Propyl	-		> 300 Zers.	2-Cyclopentyl-6-(2-furyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
49	-n-Propyl	-H	-R^4 oder -R^5 = -H			271-273	6-Cyclopentyl-1-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
50	-H	-H	-R^4 oder -R^5 = -H		-H	> 300	1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-on
51	-H		-	-Ethyl	-H	260	2-Cyclopentyl-5-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
52	-H		-	-n-Propyl	-H	217-220	2-Cyclopentyl-5-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
53	$-CH_3$		$-CH_3$	-	-H	206	2-Cyclopentyl-3,4-dimethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
54	-Ethyl	-H	-Ethyl	-		> 300	6-Benzyl-3,4-diethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
55	-H	-H	-	-n-Propyl		202-203	6-Cyclopentyl-5-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on

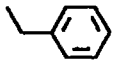
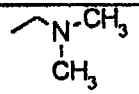
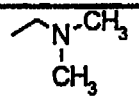
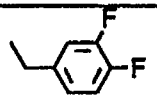
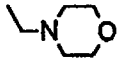
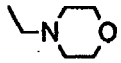
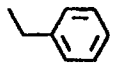
Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
56	-n-Propyl	-H	-n-Propyl	-		146	6-Cyclopentyl-1,4-di-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
57	-n-Propyl	-H	-n-Propyl	-		151	6-Cyclopentyl-3,4-di-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
58	-H		-n-Butyl	-	-H	243	2-Cyclopentyl-4-n-butyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
59	-H		-Ethyl	-		287	6-Benzyl-4-ethyl-2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
60	-H		-Ethyl	-		346	6-Benzyl-4-ethyl-2-(4-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
61	-H		-		-H	149-150	2-Cyclopentyl-5-tert.-butyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
62	-H			-	-H	190-191	2-Cyclopentyl-4-tert.-butyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
63	-H		-Ethyl	-		331-332	6-Benzyl-4-ethyl-2-(3-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
64	-H		-n-Propyl	-		385-387	2,6-Di-(2-furyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
65	-H	-$N(CH_3)_2$	-n-Propyl	-		272-274	6-Benzyl-2-dimethylamino-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on

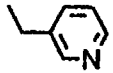
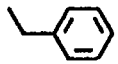
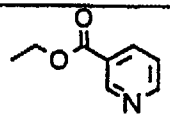
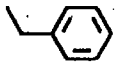
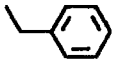
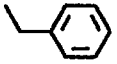
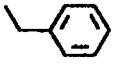
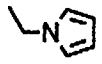
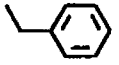
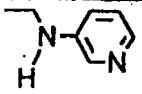
Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
66	-H		-Ethyl	-		260-262	6-Benzyl-2-cyclohexyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
67	-H		-n-Propyl	-		294-297	6-Benzyl-2-(N-piperidinyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
68	-H		-Ethyl	-		243-244	6-Benzyl-2-tert.-butyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
69	-H		-Ethyl	-		343-345	6-Benzyl-4-ethyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
70	-H		-Ethyl	-		261-263	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
71	-H	-Ethyl	-Ethyl	-		225-227	2,4-Diethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
72	-Ethyl		-Ethyl	-		187-189	6-Benzyl-1,4-diethyl-2-(2-furyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
73	-H	-H	-Ethyl	-		328-330	4-Ethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
74	-H	-H	-Ethyl	-		328-330	6-Cyclohexylmethyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
75	-H	-Ethyl	-Ethyl	-		230-232	6-Cyclohexylmethyl-2,4-diethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on

Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
76	-H		-Ethyl	-		273-274	6-Cyclohexylmethyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
77	-H	-H	-Ethyl	-		273	4-Ethyl-6-(phenylethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
78	-H	-Ethyl	-Ethyl	-		282-283	2,4-Diethyl-6-(phenylethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
79	-H		-Ethyl	-		292-294	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(phenylethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
80	-H		-n-Propyl	-		289-290	6-Cyclopentyl-4-n-propyl-2-(3-tetrahydro-furanyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
81	-H		-n-Propyl	-		306-308	2,6-Dicyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
82	-H	-Ethyl	-Ethyl	-		225	2,4-Diethyl-6-(4-methoxy-phenyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
83	-H		-Ethyl	-		234-236	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-methoxy-phenyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
84			-Ethyl	-		127-128	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-methoxy-benzyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on

Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
85	-H		-Ethyl	-		182	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-methoxy-benzyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
86			-Ethyl	-		138-140	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-benzyloxy-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
87	-H		-Ethyl	-		251	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-benzyloxy-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
88	-H		-Ethyl	-		252-254	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-fluor-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
89	-H		-Ethyl	-		262-264	2-tert.-Butyl-4-ethyl-6-(4-fluor-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
90			-Ethyl	-		204-207	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-hydroxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
91	-H		-Ethyl	-		305-307	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-hydroxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
92	-H		-Ethyl	-		337-339	2-(Adamantan-1-yl)-4-ethyl-6-(4-fluor-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on

Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
93	-H		-Ethyl	-		246-248	6-Cyclohexylmethyl-4-ethyl-2-(5-norbornen-2(*S*)-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
94	-H		-Ethyl	-		258-260 (Zers.)	6-Cyclohexylmethyl-4-ethyl-2-(5-norbornen-2(*R*)-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
95			-Ethyl	-		120-123	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-ethyloxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
96	-H		-Ethyl	-		224-225	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-ethyloxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
97			-Ethyl	-		-	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(benzoyloxymethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
98	-H		-Ethyl	-		238-239	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(benzoyloxymethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
99			-Ethyl	-		116-118	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-methyloxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
100	-H		-Ethyl	-		246-248	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-methyloxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on

Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
101	-H		-Ethyl	-		325-327	4-Ethyl-6-(4-fluor-benzyl)-2-(noradamantan-3-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
102			-Ethyl	-		-	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(dimethylamino-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
103	-H		-Ethyl	-		224-225[a]	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(dimethylamino-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
104	-H		-Ethyl	-		264-266	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(3,4-difluor-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
105	-H		-Ethyl	-		315-317	4-Ethyl-6-(3,4-difluor-benzyl)-2-(noradamantan-3-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
106			-Ethyl	-		-	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(N-morpholino-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
107	-H		-Ethyl	-		184[a]	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(N-morpholino-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
108	-H		-Ethyl	-		320-322	6-Benzyl-4-ethyl-2-(noradamantan-3-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on

Beispiel Nr.	-R^1 oder -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Schmelz-punkt in °C	Chemische Bezeichnung
109	-H		-Ethyl	-		330-332	4-Ethyl-2-(noradamantan-3-yl)-6-(3-pyridyl-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
110			-Ethyl	-		-	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(3-pyridylcarbonyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
111			-Ethyl	-	-COOH	157-158	3-Benzyl-6-carboxy-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
112			-Ethyl	-	-$COOCH_3$	155-157	3-Benzyl-6-carboxymethyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
113			-Ethyl	-	-CHO	153-154	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-formyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
114			-Ethyl	-	-CH_2-Br	153-154	3-Benzyl-6-brommethyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
115			-Ethyl	-		137-138	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(N-pyrolylmethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on
116			-Ethyl	-		-	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(3-pyridyl-aminomethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-on

a): Methansulfonat

Die Strukturen der zuvor synthetisierten Beispiele der Verbindungen (Ia) bis (Id) sind durch NMR-Spektroskopie bestätigt worden.

NMR-spektroskopische Daten ausgewählter Verbindungen:

Beispiel (3)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.10 (1H, s, broad, NH); 8.24 (1H, s, H2); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz; N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.09 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 1.73 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (4)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.28 (1H, s, broad, NH); 8.24 (1H, s, H2); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.15 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$); 1.68 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.32 (2H, m, N-$CH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (5)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.22 (1H, s, broad, NH); 8.25 (1H, s, H2); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H);5.33 (1H, m, CH-Isopropyl); 4.09 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 1.55 (6H, d, J = 7.0 Hz, $(CH_3)_2$-Isopropyl).

Beispiel (6)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.66 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.07 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 2.79 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.71 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -CH_2-$\underline{CH_3}$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (7)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 7.43-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.09 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.07 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 2.75 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.74 (4H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$; -$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.92 (6H, m, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$; -$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (8)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 7.34-7.12 (5H, m, Aryl-H); 4.07 (2H, s, CH_2-Phenyl); 3.55 (3H, s, N-CH_3); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Beispiel (9)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.68 (1H, s, broad, NH); 7.40-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.19 (2H, qu, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.09 (2H, s, CH_2-Aryl); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.26-1.50 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (10)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.65 (1H, s, broad, NH); 7.38-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.08 (2H, s, Phenyl-$\underline{CH_2}$-); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.49 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (11)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.85 (1H, s, broad, NH); 7.62-7.33 (5H, m, Aryl-H); 4.34 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$); 4.28 (2H, s, CH_2-Phenyl); 3.43 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.33-1.38 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-$\underline{CH_2}\underline{CH_2}$-$CH_3$); 1.10 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$(CH_2)_3$-$\underline{CH_3}$).

Beispiel (12)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.58 (1H, s, broad, NH); 7.52-7.14 (10 H, m, Aryl-H); 5.52 (2H, s, N-CH_2-Aryl); 4.18 (2H, s, -CH_2-Aryl); 3.31 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.21-1.50 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Beispiel (13)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.38 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.08 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.6 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.69; 3.59 (8H, m, morpholin-H); 1.70 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (14)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.26 (1H, s, broad, NH); 7.38-7.14 (10 H, m, Aryl-H); 4.08 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.06 (2H, s, CH_2-Phenyl); 3.57; 2.46 (8H, m, -CH_2-Piperaz.); 3.52 (2H, s, N-CH_2-Phenyl); 1.70 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (15)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 7.40-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.76 (3H, s, broad, NH, NH_2);

4.08 (2H, t, J = 7.5 Hz; N-$\underline{CH_2}CH_2$-CH_3); 4.06 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.48; 2.79 (8H, 2m, CH_2-Piper.); 1.90 (3H, s, $\underline{CH_3}COOH$); 1.70 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}$-CH_3); 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-CH_2CH_2-$\underline{CH_3}$).

Beispiel (16)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.82 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.19 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.08 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.93; 3.43 (4H, 2m, 2 CH_2-0); 3.09 (1H, m, -CH-THP); 2.00-1.68 (4H, m, 2-CH_2-THP); 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, N-$CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (17)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.84 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.18 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.08 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 4.08-3.74 (4H, m, 2 CH_2-O-3THF); 3.62 (1H, m, CH- 3 THF); 2.29 (2H, m, CH_2- 3 THF); 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, N $CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (18)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.64; 12.76 (2H, 2s, broad, 2NH); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.02 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.50 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Beispiel (19)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.42; 13.20 (2H, 2s, broad, 2 NH); 8.24 (1H, s, H2); 3.20 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.17-1.50 (1H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Beispiel (20)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.86 (1H, s, broad, NH); 8.22 (1H, s, H2); 3.58 (3H, s, N-CH_3); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.52 (8H, m, CH_2-cylcopentyl).

Beispiel (21)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.04 (1H, s, broad, NH); 8.24 (1H, s, H2); 4.13 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.21 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.52 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (22)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.68 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3);3.20 (1H, m, CH-Cyclopropyl); 2.45 (3H, s, -CH_3); 2.12-1.52 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-CH_2-$CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (23)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.64 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3);3.20 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.80 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}$-CH_3); 2.13-1.52 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-$\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -CH_2-$\underline{CH_3}$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, -N-CH_2-$CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (24)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.88 (1H, s, broad, NH); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.13 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.19 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.09-1.52 (1=H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (25)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.60 (1H, s, broad, NH); 7.43-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}(CH_2)_3$-CH_3); 4.19 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.40 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.31-1.24 (14H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2(\underline{CH_2})_3$-CH_3); 0.89 (3H, m, N-$(CH_2)_4$-$\underline{CH_3}$).

Beispiel (26)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.85 (1H, s, broad, NH); 8.16 (1H, s, H6); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.15 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.59 (3H, s, N-CH_3).

Beispiel (27)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.02 (1H, s, broad, NH); 8.19 (1H, s, H6); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.18 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 4.15 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.75 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (28)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.50, 12.92 (2H, 2s, broad, 2NH); 8.10 (1H, s, H6); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.17-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Beispiel (29)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.18 (1H, s, H6); 3.59 (3H, s, C-CH_3); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.15-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Beispiel (30)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.20 (1H, s, H6); 4.25 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_3); 3.27 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.21-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz, N-CH_2-$\underline{CH_3}$).

Beispiel (31)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.74 (1H, s, broad, NH); 8.18 (1H, s, H6); 4.14 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.15-1.54 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-$\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-CH_2-$CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (33)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.37 (3H, s, -CH_3); 2.14-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (34)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.22 (1H, s, Hz); 4.13 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.75 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.74 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, CH_2-$\underline{CH_3}$); 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (35)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.74 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 2.17-1.51 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (36)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.58 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl);2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.15-1.50 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; ($CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$); 0.95; 0.90 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, ($CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$).

Beispiel (37)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.13 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 3.05 (1H, m, CH-Isoprop.); 2.14-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.32 (6H, d, J = 7.5 Hz, CH_3-Isoprop.); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (38)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, Cyclopentyl-H); 2.70 (2H, t, J = 7.5 Hz, $\underline{CH_2}$-$CH_2CH_2CH_3$); 2.15-1.26 (14H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}$-CH_3, CH_2-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 0.90 (6H, m, N-$CH_2CH_2CH_3$); (-CH_2)$_3$-$\underline{CH_3}$).

Beispiel (39)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.40 (1H, m, CH -Cyclopentyl); 2.32-1.63 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.46 (9H, s, $C(CH_3)_3$; 1.02 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_3$).

Beispiel (40)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.28 (1H, s, broad, NH); 8.26-7.45 (5H, m, Aryl-H); 4.14 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.76 (4H, m, (-$CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$); 0.98; 0.93 (6H, 2t, (-$CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$).

Beispiel (41)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 7.44-7.05 (4H, m, Aryl-H); 4.13 (2H, s, CH_2-Phenyl); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2$-CH_3); 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2$-CH_3); 1.74 (4H, m, (-$CH_2\underline{CH_2}$-$CH_3)_2$); 0.95; 0.89 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, (CH_2CH_2-$\underline{CH_3})_2$).

Beispiel (42)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.64 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz; N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.76 (4H, m, ($\underline{CH_2}CH_3)_2$); 1.73 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$)); 2.29 (6H, m, (CH_2-$\underline{CH_3})_2$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (43)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.19 (1H, s, broad, NH); 8.31 (1H, s, H2); 8.16-7.38 (5H, m, Aryl-H); 4.21 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.83 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (44)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.78 (1H, s, broad, NH); 8.19-7.43 (5H, m, Aryl-H); 4.21 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.83 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.81 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.33 (3H, t, j = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$); 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz, -N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (45)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.19-7.38 (5H, m, Aryl-H); 4.21 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.28 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.19-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (46)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.26 (1H, s, Hz); 7.84; 7.10; 6.69 (3H, 3m, Furyl-H); 4.10 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.81 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (47)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.56 (1H, s, broad, NH); 7.70; 6.91; 6.50 (3H, 3m, Furyl-H); 4.00 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.66 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.61 (2H, m, N-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_3); 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$); 0.77 (3H, t, J = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (48)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.84 (1H, s, broad, NH); 8.00; 7.18; 6.78 (3H, 3m, Furan-H); 4.26 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.37 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.28-1.62 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz; N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (49)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.84 (1H, s, broad, NH); 8.26 (1H, s, H2); 4.32 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.18 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.09-1.52 (10 H,m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.83 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (50)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.28 (1H, s, H6); 8.15 (1H, s, H2); 13.35 (2H, s, broad).

Beispiel (51)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.74 (1H, s, broad, NH); 8.34 (1H, s, H6); 4.63 (2H, qu, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 3.33 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.24-1.57 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.47 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (52)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.72 (1H, s, broad, NH); 8.34 (1H, s, H6); 4.53 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.34 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.20-1.57 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.87 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.06 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (53)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.19 (1H, s, H6); 4.00 (3H, s, N-CH_3); 3.58 (3H, s, N-CH_3); 3.42 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.18-1.57 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Beispiel (55)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.12 (1H, s, broad, NH); 8.44 (1H, s, Hz); 4.53 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.28 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.17-1.55 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.87 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Beispiel (56)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.28 (1H, s, H2); 4.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.21 (1H, m, CH-Cyclopentyl). 2.12-1.57 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; (N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$); 0.92; 0.87 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, (N-$CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$).

Beispiel (57)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.02 (1H, s, H2); 4.45 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.14 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.57 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; (N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$; 0.93; 0.89 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, (N-$CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$;

Die nachfolgende Tabelle enthält KiA_1 (human) und KiA_2 (Ratte) Rezeptorbindungswerte.

Tabelle 20:

Beispiel-Nr.:	K_iA_1 [nM]	K_iA_2 [nM]
7	8,1	158
8	1,9	363
9	1,4	422
10	1,7	730
11	8,3	345
13	5,2	82
25	10,3	1231
30	81,5	3292
36	5,8	731
37	6,4	307
38	6,4	532
39	6,0	539
48	11,4	4455

Die nachfolgende Tabelle enthält KiA_3 (human) Rezeptorbindungswerte.

Tabelle 21:

Beispiel Nr.	K_iA_3 [nM]
3	4,7
4	2,3
6	2
12	20
19	3,8
23	2
25	26
38	22
65	3
68	30
78	5,3
82	25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	Tabletten	pro Tablette
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	Tabletten	pro Tablette
	Wirkstoff	80 mg
	Maisstärke	190 mg
	Milchzucker	55 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C)	Dragées	pro Dragée
	Wirkstoff	5 mg
	Maisstärke	41,5 mg
	Milchzucker	30 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3 mg
	Magnesiumstearat	0,5 mg
		80 mg

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichten aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

D)	Kapseln	pro Kapsel
	Wirkstoff	50 mg
	Maisstärke	268,5 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg
		320 mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magensiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

E) Ampullenlösung

Wirkstoff	50	mg
Natriumchlorid	50	mg
Aqua pro inj.	5	ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

F) Suppositorien

Wirkstoff	50	mg
Adeps solidus	1650	mg
	1700	mg

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

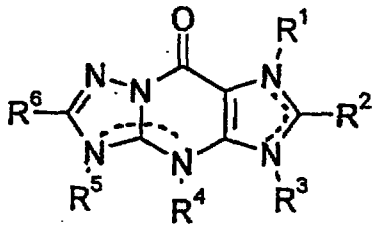
G) orale Suspension

Wirkstoff	50	mg
Hydroxyethylcellulose	50	mg
Sorbinsäure	5	mg
Sorbit (70%ig)	600	mg
Glycerin	200	mg
Aroma	15	mg
Wasser ad	5	ml

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

Patentansprüche

1) Triazolopurine der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

R^1 oder R^3 Wasserstoff, ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl, C_2-C_{10}-Alkenyl- oder C_2-C_{10}-Alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_4-C_8-Cycloalkenyl oder ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_8-Cycloalkinyl;

R^1 oder R^3 ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkenyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, ein gegebenenfalls substituierter 5,6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatome ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält,wobei der Heterocylus über ein Kohlenstoffatom des Ringes verknüpft ist;

R^1 oder R^3 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonyl, A-O-CO- worin A die Bedeutung eines gegebenenfalls substituierten 5, 6 oder 7-gliedrigen Heterocyclus hat, der als Heteroatome ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei A über ein Kohlenstoffatom des Ringes verknüpft ist,

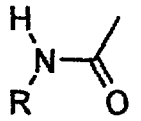
R^1 oder R^3 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyl, C_2-C_{10}-Alkenylsulfony, C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyl, ein gegebenenfalls

* C L M S *

substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyl,
ein Rest A-SO_2- worin A die oben genannte Bedeutung aufweist und über ein Kohlenstoffatom des Rings verknüpft ist;

R^1 oder R^3 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyl,
ein Rest A-CO- worin A die zuvor genannte Bedeutung hat;

R^1 oder R^3 ein Rest der allgemeinen Formel



worin

R Wasserstoff, Phenyl, substituiertes Phenyl, ein gegebenenfalls substituiertes Benzyl, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte C_1-C_{10}-Alkyl-, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl-, C_2-C_{10}-Alkenyl- oder C_2-C_{10}-Alkinylgruppe, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl,substituiertes Phenyl, Amino oder substituiertes Amino substituiert sein kann, bedeutet;

R^2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Halogen, Nitro, CF_3, COOH, Mercapto, C_1-C_6-Alkylmercapto, ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_5-C_8-Cycloalkanon, ein gegebenenfalls substituiertes C_4-C_8-Cycloalkenyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_8-Cycloalkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkenyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-Cylcloalkyl-C_2-C_6-akenyl, oder C_3-C_8-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl;

* C L M S *

R^2 ein gegebenenfalls substituierter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei der Stickstoff gegebenenfalls substituiert sein kann und der Heterocyclus über ein C-Atom oder N-Atom direkt oder über eine C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, oder C_2-C_6-Alkinylbrücke angeknüpft sein kann;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyl, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonyl- oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyl;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonyloxy- oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyloxy;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonylamino, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonylamino- oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonylamino;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_{10}-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_{10}-Alkyl-C_2-C_{10}-alkenylamino-carbonyl-, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonyl-, C_2-C_{10}-Dialkenylamino-carbonyl, C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonyl, oder C_1-C_{10}-Alkyl-C_2-C_{10}-alkinylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls

substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonyl;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonylamino, C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonylamino- oder C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxycarbonylamino;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonyloxy;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl-N-amidino, C_2-C_{10}-Alkenyl-N-amidino oder C_2-C_{10}-Alkinyl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl-N-amidino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-N-amidino;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxy, C_2-C_{10}-Alkenyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxy;

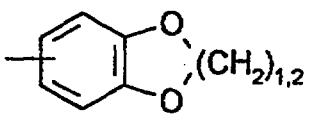
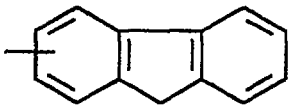
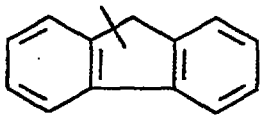
R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonyl, C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonyl oder C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxycarbonyl;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylcarbonyloxy;

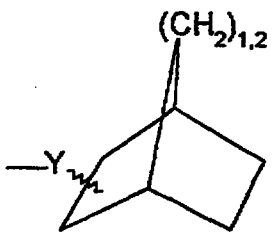
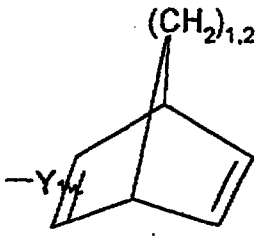
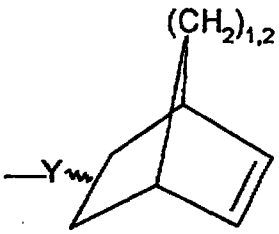
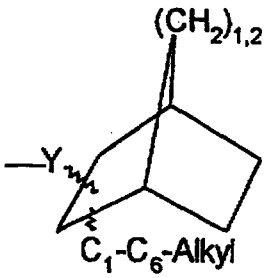
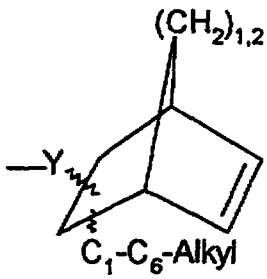
R^2 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylthio, C_2-C_{10}-Alkenylthio oder C_2-C_{10}-Alkinylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylthio oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylthio;

R^2 ein gegebenenfalls substituiertes Amin, bevorzugt NR^8R^9;

R^2 ein gegebenenfalls substituierte Rest der Formel

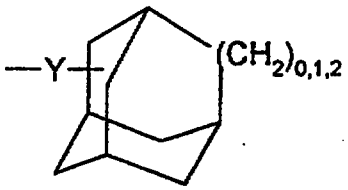




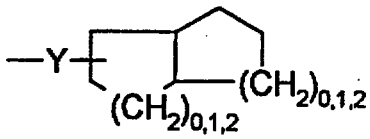
R^2 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel

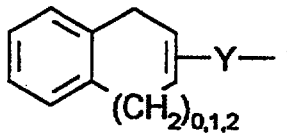






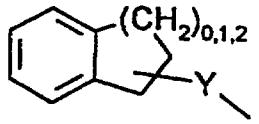
wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

R^2 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel









wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

R^4 oder R^5 ein Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl, C_2-C_{10}-Alkenyl oder C_2-C_{10}-Alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_4-C_8-Cycloalkenyl oder ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_8-Cycloalkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkenyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituierter 5,6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatome ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei der Heterocylus über ein Kohlenstoffatom des Rings gebunden ist;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonyl;

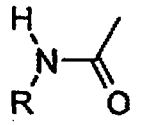
R^4 oder R^5 A-O-CO- worin A die Bedeutung eines gegebenenfalls substituierten 5, 6 oder 7-gliedrigen Heterocyclus hat, der als Heteroatome ein oder

mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyl, C_2-C_{10}-Alkenylsulfony, C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyl, ein Rest A-SO_2- worin A die oben genannte Bedeutung aufweist und über ein Kohlenstoffatom des Rings verknüpft ist;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyl, ein Rest A-CO- worin A die zuvor genannte Bedeutung hat;

R^4 oder R^5 ein Rest der allgemeinen Formel



worin

R Wasserstoff, Phenyl, substituiertes Phenyl, ein gegebenenfalls substituiertes Benzyl, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte C_1-C_{10}-Alkyl-, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl-, C_2-C_{10}-Alkenyl- oder C_2-C_{10}-Alkinylgruppe, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl,substituiertes Phenyl, Amino, substituiertes Amino substituiert sein kann, bedeutet;

R^6 Wasserstoff, Hydroxy, -CHO, Amino, Halogen, Nitro, CF_3, COOH, Mercapto, C_1-C_6-Alkylmercapto, ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_5-C_8-Cycloalkanon, ein gegebenenfalls substituiertes C_4-C_8-Cycloalkenyl, ein gegebenenfalls substituiertes

* C L M S *

C_6-C_8-Cycloalkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkenyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_2-C_6-alkinyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-Cylcloalkyl-C_2-C_6-alkenyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl;

R^6 ein gegebenenfalls substituierter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei der Stickstoff gegebenenfalls substituiert sein kann und der Heterocyclus über ein C-Atom oder N-Atom direkt oder über eine C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl oder C_2-C_6-Alkinylbrücke angeknüpft sein kann;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyl, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonyl oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyl;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonyloxy;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylsulfonylamino, C_2-C_{10}-Alkenylsulfonylamino oder C_2-C_{10}-Alkinylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylsulfonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylsulfonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylsulfonylamino;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_{10}-Dialkylaminocarbonyl, C_1-C_{10}-Alkyl-C_2-C_{10}-alkenylaminocarbonyl, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonyl-, C_2-C_{10}-Dialkenylaminocarbonyl, C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonyl oder

C_1-C_{10}-Alkyl-C_2-C_{10}-alkinylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonyl;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonylamino, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonylamino oder C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonylamino;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonylamino, C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonylamino oder C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonylamino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonylamino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxycarbonylamino;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylaminocarbonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylaminocarbonyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylaminocarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylaminocarbonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylaminocarbonyloxy;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyl-N-amidino, C_2-C_{10}-Alkenyl-N-amidino- oder C_2-C_{10}-Alkinyl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-N-amidino, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyl-N-amidino oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-N-amidino;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxy, C_2-C_{10}-Alkenyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes

* C L M S *

C_3-C_8-Cycloalkyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxy;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyl;

R^6 ein Rest A-CO-, worin A die zuvor genannte Bedeutung hat;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkyloxycarbonyl, C_2-C_{10}-Alkenyloxycarbonyl oder C_2-C_{10}-Alkinyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkyloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryloxycarbonyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkyloxycarbonyl oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryloxycarbonyl;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyloxy, C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyloxy oder C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyloxy oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylcarbonyloxy;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylthio, C_2-C_{10}-Alkenylthio oder C_2-C_{10}-Alkinylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylthio, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylthio oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroarylthio;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes C_1-C_{10}-Alkylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl, C_2-C_{10}-Alkenylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl oder C_2-C_{10}-Alkinylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8-Cycloalkycarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl, ein gegebenenfalls substituiertes C_6-C_{10}-Arylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-Aryl-C_1-C_6-alkylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl oder

* C L M S *

Heteroarylcarbonyloxy-C_1-C_6-alkyl;

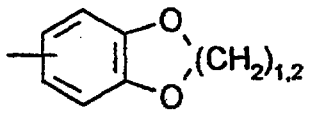
R^6 ein gegebenfalls substituierter Rest der Formel

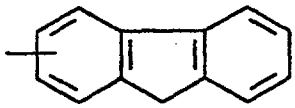
$$R^{10}O-B-(CH_2)_n-$$

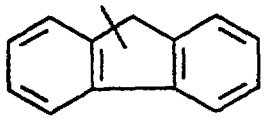
mit n=1, 2, 3 oder 4, wobei B ein C_6-C_{10}-Aryl oder eine Einfachbindung bedeutet;

R^6 ein gegebenenfalls substituiertes Amin, bevorzugt NR^8R^9;

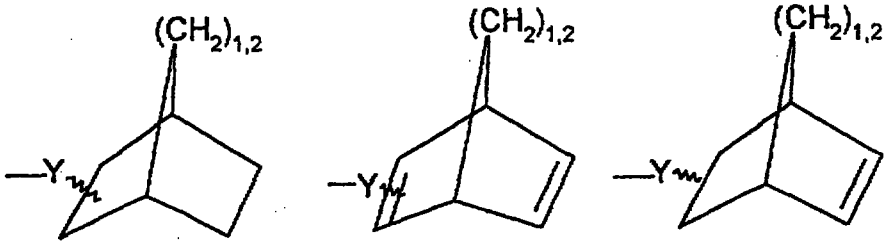
R^6 einen gegebenenfalls substituierten Rest der Formel

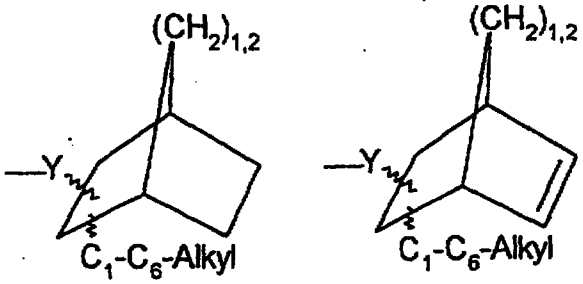






R^6 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel

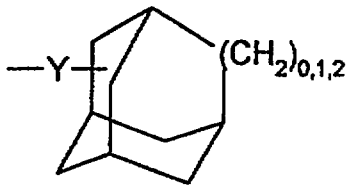


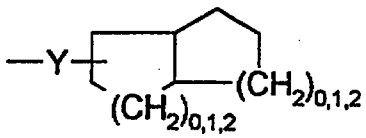


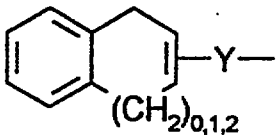
wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

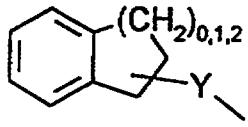
* C L M S *

R^6 ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel









wobei Y eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist;

R^8 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 - bevorzugt eine Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Amino, substituiertes Amino oder C_1-C_8-Alkyloxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkyloxy, substituiert sein kann, $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ mit m = 1, 2, 3 oder 4;

R^8 ein direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ oder $-COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^8 ein bicyclischer direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ oder $-COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^9 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-,

Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 - bevorzugt eine Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Amino, substituiertes Amino oder C_1-C_8-Alkyloxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkyloxy, substituiert sein kann, $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ mit m 1, 2, 3 oder 4;

R^9 ein direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^9 ein bicyclischer, direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$ substituiert sein kann,
oder
R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

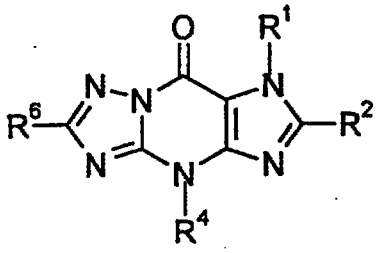
$-(CH_2)_n$-Phenyl,
$-(CH_2)_n-NH_2$, = O, ein Ketal - bevorzugt $-O-CH_2-CH_2-O-$,
$-(CH_2)_nNH-C_1$-C_4-Alkyl,
$-(CH_2)_n-N(C_1$-C_8-Alkyl$)_2$,
$-(CH_2)_n-NHCOOR^{10}$, (n = 2, 3, 4,), Halogen,
$-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$,
-OH, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2-R^{10}$;

R^{10} Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, C_2-C_4-Alkinyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OCH_3 substituiert ist, bedeuten können,

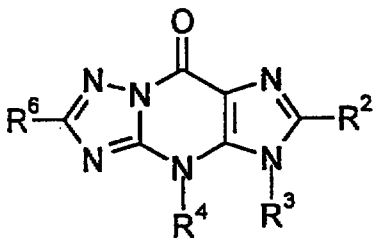
* C L M S *

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

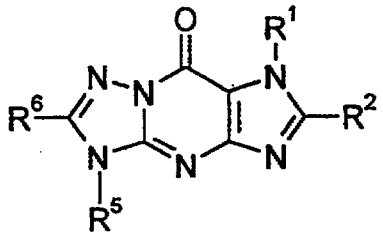
2) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) bis (Id)



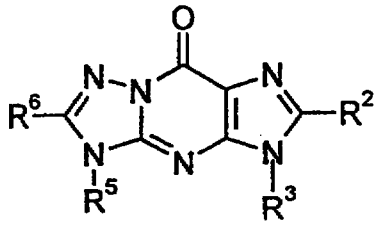
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

worin

R^1 oder R^3 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Benzyl;

R^2 Wasserstoff, ein C_1-C_8-Alkyl-, C_2-C_8-Alkenyl- oder C_2-C_8-Alkinyl-Rest, der durch -CN, $-CH_2NR^8R^9$, OH (auch Mehrfachsubstitution möglich), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, $-NHCOOR^{10}$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONHPhenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, =O, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $OCONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl-substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

* C L M S *

R^2 Phenyl-C_1-C_6-alkyl-, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, der Reste -C_1-C_3-Alkyl, -CN, NR^8R^9, -NO_2, -OH, $-OR^{10}$, $-CH_2-NH-SO_2-R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CF_3$, Cyclopropyl, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^2 C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkenyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere der Reste -CN, $-NR^8R^9$, =O, -OH, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^2 einen Rest der Formel

A-C_1-C_6-Alkyl-, A-CONH-C_1-C_6-Alkyl-, A-CONH-C_2-C_6-Alkenyl-, A-CONH-C_2-C_6-Alkinyl-, A-NH-CO-C_1-C_6-Alkyl, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkenyl, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkinyl, A-C_2-C_6-Alkenylen, A-C_2-C_6-Alkinylen oder A-,
wobei A ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach,

durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$oder $-CONR^8R^9$ substituiert sein kann;

R^2 C_3 - C_7-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch = O, -OH, $-OR^{10}$, $OCOR^{10}$ oder -OCOPyridyl substituiert ist;

R^2 Phenyl, das gegebenenfalls durch -OH, Halogen, $-OR^{10}$, C_1-C_4-Alkyl, NH_2, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-OCH_2COOR^{10}$, -CN oder $-OCH_2CONR^8R^9$ substituiert ist;

R^2 einen gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl substituierten Norbornan-, Norbornen-, C_3-C_6-Dicycloalkylmethyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest;

R^2 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach durch Methoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R^2 ein [3,3,0]-Bicyclooctan-;

R^2 ein C-verknüpftes Piperidin oder Furan;

R^2 ein Amin der allgemeinen Formel NR^8R^9;

R^4 oder R^5 Wasserstoff, ein gegebenfalls verzweigter C_1-C_8-Alkyl-, C_2-C_8-Alkenyl- oder C_2-C_8-Alkinyl-Rest, der durch -CN, $-CH_2NR^8R^9$, OH (auch Mehrfachsubstitution möglich), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, -S-R^7, -NHCONHPhenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, =O, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $OCONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl-substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

* C L M S *

R^4 oder R^5 Phenyl-C_1-C_6-alkyl-, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen, der Reste, -C_1-C_3-Alkyl, -CN, NR^8R^9, -NO_2, -OH, $-OR^{10}$, $-CH_2$-NH-SO_2-R^{10}, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2$-$CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2$-CH_2-NR^8R^9, $-CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CF_3$, Cyclopropyl, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2$-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, -CH=CH-R^{12}, $-OCONR^8R^9$,$-CH_2$-O-$CONR^8R^9$, $-CH_2$-CH_2-O-$CONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^4 oder R^5 ein gegebenenfalls substituierter C_3-C_7-Cycloalkylrest;

R^4 oder R^5 C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkenyl- oder C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch -CN, NR^8R^9, =O, -OH, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2$-$CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2$-CH_2-NR^8R^9, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2$-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, -CH=CH-R^{12}, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2$-O-$CONR^8R^9$, $-CH_2$-CH_2-O-$CONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

R^4 oder R^5 einen Rest der Formel

A-C_1-C_6-Alkyl, A-CONH-C_1-C_6-Alkyl, A-CONH-C_2-C_6-Alkenyl, A-CONH-C_2-C_6-Alkinyl, A-NH-CO-C_1-C_6-Alkyl, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkenyl, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkinyl, A-C_2-C_6-Alkenyl, A-C_2-C_6-Alkinyl oder A-,

* C L M S *

wobei A ein C- oder N- verknüpfter Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch C_1-C_4-Alkyl, Halogen, -OR^{10}, -CN, -NO_2, -NH_2, -$CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO_3H, -$COOR^{10}$, -$CONR^8R^9$, -COR^{11}, -SO_2-R^{10} oder -$CONR^8R^9$ substituiert sein kann;

R^6 Wasserstoff, ein C_1-C_8-Alkyl-, C_2-C_8-Alkenyl- oder C_2-C_8-Alkinyl-Rest, der durch -CN, -$CH_2NR^8R^9$, OH (auch Mehrfachsubstitution möglich), -OR^{10}, -NR^8R^9, -$NHCOR^{10}$, -$NHCONR^8R^9$, -$NHCOOR^{10}$, Halogen, -$OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, -OCH_2COOH, -OCH_2COOR^{10}, -SO_2R^7, -S-R^7, -NHCONHPhenyl, -OCH_2-$CONR^8R^9$,-OCH_2CH_2OH, -SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}, -OCH_2-CH_2-NR^8R^9, -SO_2-CH_2-CH_2-OH, -$CONHSO_2R^{10}$, -$CH_2CONHSO_2R^{10}$, -$OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, -$COOR^{10}$,-$CONR^8R^9$, -CHO, -SR^{10}, -SOR^{10}, -SO_2R^{10}, -SO_3H, -$SO_2NR^8R^9$, -OCH_2-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, -CH=NOR^{10}, -COR^{11}, -$CH(OH)R^{11}$, -$CH(OR^{10})_2$, -CH=CH-R^{12}, $OCONR^8R^9$, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl-substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist;

R^6 Phenyl-C_1-C_6-alkyl-, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere der Reste, -C_1-C_3-Alkyl, -CN, NR^8R^9, -NO_2, -OH, -OR^{10}, -CH_2-NH-SO_2-R^{10}, -$NHCOR^{10}$, -$NHCONR^8R^9$, Halogen, -$OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, -OCH_2COOH, -OCH_2COOR^{10}, -CH_2OCOR^{10}, -SO_2R^7, -OCH_2-$CONR^8R^9$, -OCH_2CH_2OH, -OCH_2-CH_2-NR^8R^9, -$CONHSO_2R^{10}$, -$OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, -$COOR^{10}$, -CF_3, Cyclopropyl, -$CONR^8R^9$, -CH_2OH, -CH_2OR^{10}, -CHO, -SR^{10}, -SOR^{10}, -SO_2R^{10}, -SO_3H, -$SO_2NR^8R^9$, -OCH_2-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, -CH=NOR^{10}, -COR^{11}, -$CH(OH)R^{11}$, -$CH(OR^{10})_2$, -$NHCOOR^{10}$, -$CH_2CONHSO_2R^{10}$, -CH=CH-R^{12}, -$OCONR^8R^9$, -CH_2-O-$CONR^8R^9$, -CH_2-CH_2-O-$CONR^8R^9$, -CO-R^{10}, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

CLMS

R^6 C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkenyl- oder C_3-C_7-Cycloalkyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere der Reste -CN, $-NR^8R^9$, =O, -OH, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, Halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$ oder durch Methyl substituiertes 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan;

R^6 einen Rest der Formel

A-C_1-C_6-Alkyl-, A-CONH-C_1-C_6-Alkyl-, A-CONH-C_2-C_6-Alkenyl-, A-CONH-C_2-C_6-Alkinyl-, A-NH-CO-C_1-C_6-Alkyl-, A-NH-CO-C_2-C_6-Alkenyl- , A-NH-CO-C_2-C_6-Alkinyl-, A-C_2-C_6-Alkenyl-, A-C_2-C_6-Alkinyl- oder A-,
wobei A ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$ oder $-CONR^8R^9$ substituiert sein kann;

R^6 -CHO, $-COOR^{10}$ oder $-CONR^8R^9$;

R^6 C_3-C_7-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch = O, -OH, $-OR^{10}$, $OCOR^{10}$ oder -OCOPyridyl substituiert ist;

R^6 Phenyl, das gegebenenfalls durch -OH, Halogen, $-OR^{10}$, C_1-C_4-Alkyl, - bevorzugt $-CH_3$-, $-NH_2$, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-OCH_2COOR^{10}$, -CN oder $-OCH_2CONR^8R^9$ substituiert ist;

R^6 einen gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl substituierten Norbornan-, Norbornen-, C_3-C_6-Dicycloalkylmethyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest;

R^6 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach durch Methoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R^6 ein [3,3,0]-Bicyclooctan-;

R^6 ein C-verknüpftes Piperidin oder Furan;

R^7 C_1-C_4-Alkyl, das gegebenfalls durch OH, $OCOR^{10}$, -OCOPyridyl, NH_2, $-NR^8R^9$ oder $NHCOR^{10}$ substituiert ist, bevorzugt $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2CH_2OCOR^{10}$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$; $-CH_2-CH_2CH_2OCOR^{10}$;

R^8 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benyl, Amino, substituiertes Amino oder C_1-C_8-Alkyloxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkyloxy, substituiert sein kann, $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ mit m = 1, 2, 3 oder 4;

R^8 ein direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ oder $-COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^8 ein bicyclischer direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ oder $-COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^9 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Amino, substituiertes Amino oder C_1-C_8-Alkyloxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkyloxy, substituiert sein kann, $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ mit m 1, 2, 3 oder 4;

R^9 ein direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ oder $-COOR^{10}$ substituiert sein kann;

R^9 ein bicyclischer direkt oder über eine Alkylkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpfter Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, durch Benzyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, Halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ oder $-COOR^{10}$ substituiert sein kann,
oder
R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

$-(CH_2)_n$-Phenyl,
$-(CH_2)_n-NH_2$, = O, ein Ketal - bevorzugt $-O-CH_2-CH_2-O-$,
$-(CH_2)_nNH-C_1$-C_4-Alkyl,
$-(CH_2)_n-N(C_1$-C_8-Alkyl$)_2$,
$-(CH_2)_n-NHCOOR^{10}$, (n = 1, 2, 3, 4,), Halogen,
$-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$,
-OH, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2-R^{10}$;

* C L M S *

R^{10} Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, C_2-C_4-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OCH_3 substituiert ist;

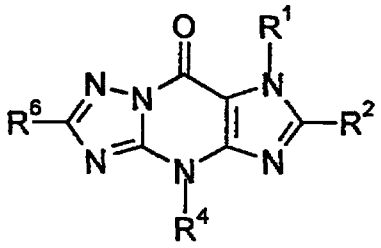
R^{11} C_1-C_4-Alkyl, C_2-C_4-Alkenyl, C_2-C_4-Alkinyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder C_3-C_6-Cycloalkyl;

R^{12} $-COOR^{10}$, $-CH_2OR^{10}$, $-CONR^8R^9$, Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder $-CH_2NR^8R^9$,

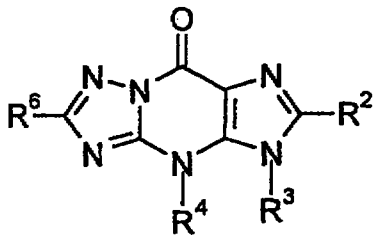
bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

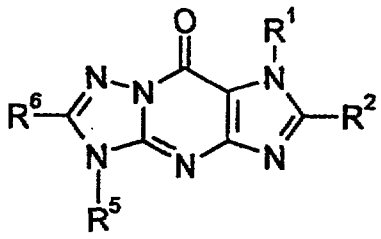
3) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) bis (Id)



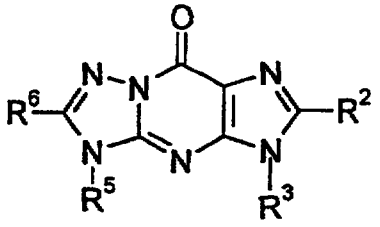
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

worin

R^1 oder R^3 Wasserstoff , C_1-C_4-Alkyl oder Benzyl;

R^2 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, bevorzugt C_1-C_6-Alkyl;

R^2 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Halogen, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy oder NR^8R^9 substituiert ist;

R^2 Phenyl-C_1-C_6-alkyl-, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy oder NR^8R^9 substituiert ist;

R^2 ein Amin der Formel NR^8R^9;

R^2 ein gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff oder Sauerstoff enthält und gegebenenfalls durch Benzyl oder C_1-C_4-Alkyl substituiert sein kann;

R^2 ein C_3-C_6-Cycloalkyl welches gegebenenfalls durch =O, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl oder C_1-C_4-Alkyloxy substituiert sein kann;

R^2 gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl substituiertes Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan;

R^4 oder R^5 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, Phenyl-C_1-C_4-alkyl, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert sein kann;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, wobei die Alkylkette durch Halogen, Hydroxy, =O, C_1-C_4-Alkyloxy, NR^8R^9, Phenyloxy , -O-Phenyl-C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, -O-Benzyl-O-C_1-C_4-Alkyloxy, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Benzyl, -OCO-Pyridyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -CHO, =NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -CONR^{8}R^9, -NHCO-C_1-C_4-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NR^{8}R^9, -SO_2OH, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, Phenyloxy, NR^8R^9, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Benzyl, -OCO-Pyridyl, -O-C_2-C_4-Alkylen,

-CO-C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-NH_2, -C_1-C_4-Alkyl-OH, -C_1-C_4-Alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NH_2, -SO_2OH, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 Phenyl-C_1-C_4-alkyl-, Phenyl-C_2-C_6-alkenyl- oder Phenyl-C_2-C_6-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, Phenyloxy, NR^8R^9, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Benzyl, -OCO-Pyridyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, -C_1-C_4-Alkyl-OH, -C_1-C_4-Alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NH_2, -SO_2OH, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 ein gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein, zwei oder drei Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff oder Sauerstoff enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl oder C_1-C_4-Alkyl substituiert sein kann;

R^6 ein C_3-C_6-Cycloalkyl- oder C_3-C_6-Cycloalkyl-C_1-C_4-Alkyl-Rest, der gegebenenfalls durch =O, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl oder C_1-C_4-Alkyloxy substituiert sein kann;

R^6 gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl substituiertes Norbornyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R^6 -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl oder -$CONR^8R^9$;

R^6 ein Amin der allgemeinen Formel NR^8R^9;

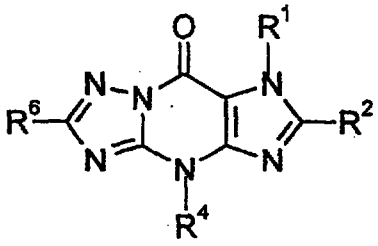
R^8 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen;

R^8 ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein, zwei oder drei Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls substituiert ist durch Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Halogen, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH oder =O;

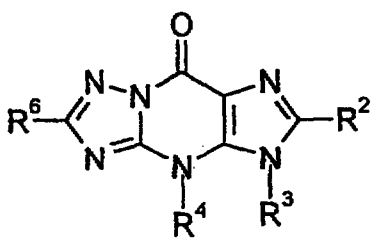
R^9 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen;

R^9 ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein, zwei oder drei Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls substituiert ist durch Benzyl, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Halogen, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH oder =O,
oder
R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, oder durch einen Rest -$(CH_2)_{1-4}$-Phenyl, bevorzugt Benzyl substituiert sein kann,
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4) Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib)



(Ia)



(Ib)

worin

R^1 oder R^3 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Benzyl;

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl,

R^2 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Hydroxycyclopentan oder Hydroxycyclohexan,

R^2 ein Morpholinrest, der gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl, substituiert ist, ein Piperidinylrest, ein Piperazinylrest, der gegebenenfalls durch Benzyl oder C_1-C_4-Alkyl substituiert ist, Pyridyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl oder Furyl;

R^2 ein Phenylrest, der gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl, Halogen oder Hydroxy substituiert ist;

R^2 ein Phenyl-C_1-C_4-Alkyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy oder NR^8R^9 substituiert ist;

R^2 ein Amin der allgemeinen Formel NR^8R^9;

R^2 ein gegebenenfalls durch C_1-C_4-Alkyl substituiertes Norbornenyl, Norbornyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_7-Alkyl, Phenyl-C_1-C_3-alkyl, wobei der Phenylring durch Halogen, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert sein kann;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, wobei die Alkylkette durch Halogen, Hydroxy, =O, C_1-C_4-Alkyloxy, NR^8R^9, Phenyloxy, -O-Phenyl-O-C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, -O-Benzyl-O-C_1-C_4-Alkyloxy, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Pyridyl, -OCO-Benzyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -CHO, =NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$, -NHCO-C_1-C_4-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -CO-C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, -SO_2OH, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 Phenyl, wobei der Phenylring durch Halogen, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert sein kann;

R^6 Phenyl-C_1-C_3-Alkyl, wobei der Phenylring durch Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Benzyloxy, Phenyloxy, NR^8R^9, -OCO-C_1-C_4-Alkyl, -OCO-Phenyl, -OCO-Benzyl, -OCO-Pyridyl, -O-C_2-C_4-Alkylen, -CO-C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, -C_1-C_4-Alkyl-OH, -C_1-C_4-Alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -$CONR^8R^9$,

-CO-C_1-C_4-Alkyl-NR^8R^9, -SO_2OH, -SO_2-C_1-C_4-Alkyl oder -SO_2-Phenyl substituiert sein kann;

R^6 ein über eine Einfachbindung oder über eine Alkylenkette mit 1 bis 4 C-Atomen verknüpftes Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexyl-C_1-C_3-alkyl, bevorzugt Cyclohexylmethyl, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Hydroxycyclopentan oder Hydroxycyclohexan;

R^6 ein über eine Einfachbindung oder über eine Alkylenkette mit 1 bis 4 C-Atomen C-verknüpftes Furan, Tetrahydrofuran, α-Pyran, γ-Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol oder Pyrazolidin;

R^6 -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, -COO-Phenyl, -COO-Benzyl, -CO-NH-C_1-C_4-Alkyl, -CO-N(C_1-C_4-Alkyl)$_2$ oder -CO-NH-Phenyl;

R^6 ein Amin der allgemeinen Formel NR^8R^9;

R^8 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen;

R^8 ein gegebenenfalls durch Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, NO_2, NH_2, OH substituiertes C-verknüpftes Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Thiadiazol;

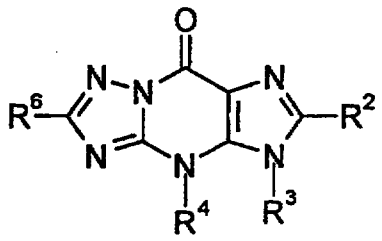
R^9 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 - Kohlenstoffatomen;

R^9 ein gegebenenfalls durch Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, NO_2, NH_2, OH substituiertes C-verknüpftes Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol oder Thiadiazol,
oder

* C L M S *

R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest $-(CH_2)_{1-4}$-Phenyl substituiert sein kann,
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib)

worin

R^2 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Phenyl, Benzyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, Pyridyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, Furyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, NR^8R^9, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantyl, Noradamantyl, Norbornyl oder Norbornenyl;

R^3 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl oder Benzyl;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, welches gegebenenfalls durch OH, Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert ist, -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, Phenyl, gegebenenfalls durch Fluor oder Benzyloxy substituiertes Phenyl-C_1-C_3-Alkyl, gegebenenfalls durch Methoxy substituiertes Phenyloxy-C_1-C_3-Alkyl, gegebenenfalls durch Methoxy substituiertes Benzyloxy-C_1-C_3-Alkyl, Benzyloxybenzyl,

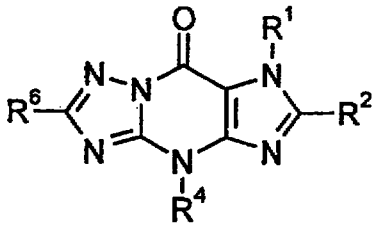
Benzoyloxymethyl, Pyridylcarbonyloxymethyl, Cyclopentyl, Furyl, Cyclohexylmethyl, Pyridylmethyl, N-Pyrrolylmethyl oder N-Morpholinomethyl;

R^8 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Pyridyl;

R^9 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Pyridyl,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl oder Benzyl;

R^2 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Phenyl, Benzyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, Pyridyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, Furyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, NR^8R^9, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantyl, Noradamantyl, Norbornyl oder Norbornenyl;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, welches gegebenenfalls durch OH, Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyloxy oder NR^8R^9 substituiert ist, -CHO, -COOH, -COO-C_1-C_4-Alkyl, Phenyl, gegebenenfalls durch Fluor oder Benzyloxy substituiertes Phenyl-C_1-C_3-Alkyl, gegebenenfalls durch Methoxy substituiertes Phenyloxy-C_1-C_3-Alkyl, gegebenenfalls durch Methoxy substituiertes Benzyloxy-C_1-C_3-Alkyl, Benzyloxybenzyl,

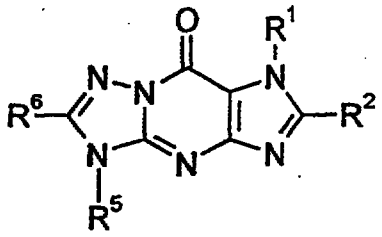
Benzoyloxymethyl, Pyridylcarbonyloxymethyl, Cyclopentyl, Furyl, Cyclohexylmethyl, Pyridylmethyl, N-Pyrrolylmethyl oder N-Morpholinomethyl;

R^8 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Pyridyl;

R^9 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Pyridyl,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

7) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



(Ic)

worin

R^1 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl;

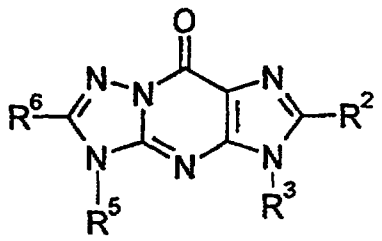
R^2 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclopentanon, Hydroxycyclopentan, Furan oder Benzyl;

R^5 C_1-C_6-Alkyl;

R^6 Wasserstoff, Benzyl,oder Cyclopentyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

* C L M S *

8) Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



(Id)

worin

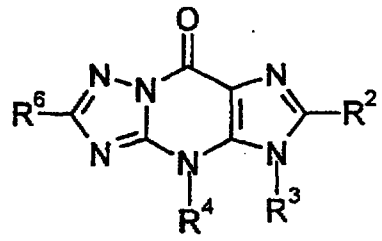
R^1 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl;

R^2 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclopentanon, Hydroxycyclopentan, Furan oder Benzyl;

R^5 C_1-C_6-Alkyl;

R^6 Wasserstoff, Benzyl,oder Cyclopentyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

9) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib)

worin

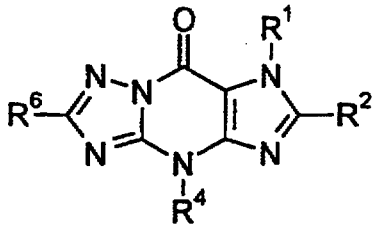
R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 4-Fluorbenzyl, Pyridyl, N-Piperidinyl, N-Morpholinyl, N-Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, 2-Furyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 4-Tetrahydropyranyl, -NMe_2, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantan-1-yl, Noradamantan-3-yl, Norbornan-2-yl oder 5-Norbornen-2-yl;

R^3 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Benzyl;

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Cyclopentyl, 2-Furyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenylethyl, N-Morpholinomethyl, N-Pyrrolylmethyl, (3-Pyridyl)-NH-CH_2-, PhCO-O-CH_2-, Pyridyl-CO-O-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-Ph-CH_2-O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -COOH, -COOMe, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt oder -CH_2-NMe_2 bedeuten können,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

worin

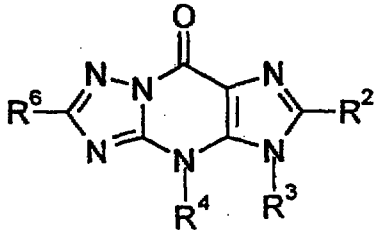
R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Benzyl;

R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 4-Fluorbenzyl, Pyridyl, N-Piperidinyl, N-Morpholinyl, N-Piperazinyl, 4-Benzylpiperazin, 2-Furyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 4-Tetrahydropyranyl, -NMe_2, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantan-1-yl, Noradamantan-3-yl, Norbornan-2-yl oder 5-Norbornen-2-yl;

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Cyclopentyl, 2-Furyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenylethyl, N-Morpholinomethyl, N-Pyrrolylmethyl, (3-Pyridyl)-NH-CH_2-, PhCO-O-CH_2-, Pyridyl-CO-O-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-Ph-CH_2-O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -COOH, -COOMe, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt oder -CH_2-NMe_2 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

11) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib)

worin

R^2 Wasserstoff, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, N-Piperidinyl, N-Morpholinyl, N-Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 4-Tetrahydropyranyl, -NMe_2, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantan-1-yl, Noradamantan-3-yl, Norbornan-2-yl oder 5-Norbornen-2-yl;

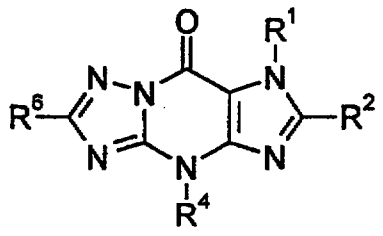
R^3 Wasserstoff;

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder Benzyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Cyclopentyl, 2-Furyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Phenylethyl, N-Morpholinomethyl, N-Pyrrolylmethyl, (3-Pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-COO-CH_2-, 3-Pyridyl-COO-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-,

(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt, -CH_2-NMe_2, -COOMe oder -COOH bedeuten können,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

12) Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

worin

R^1 Wasserstoff;

R^2 Wasserstoff, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, N-Piperidinyl, N-Morpholinyl, N-Piperazinyl, 4-Benzylpiperazinyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 4-Tetrahydropyranyl, -NMe_2, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantan-1-yl, Noradamantan-3-yl, Norbornan-2-yl oder 5-Norbornen-2-yl;

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder Benzyl;

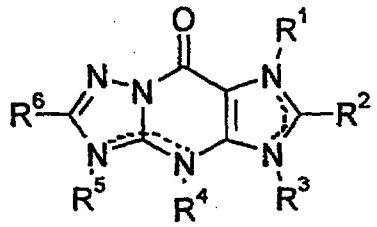
R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, Benzyl, Cyclopentyl, 2-Furyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Phenylethyl, N-Morpholinomethyl, N-Pyrrolylmethyl, (3-Pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-COO-CH_2-, 3-Pyridyl-COO-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt, -CH_2-NMe_2, -COOMe oder -COOH bedeuten können,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

13) Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 als Arzneimittel.

14) Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung.

15) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

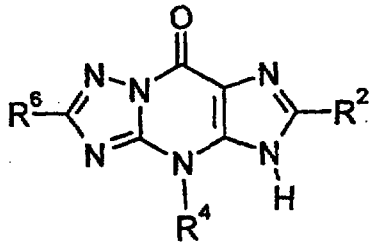
16) Verfahren zur Herstellung von Triazolopurin-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



(I)

wobei R^1,R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 wie in den Ansprüchen 1 bis 12 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (9)

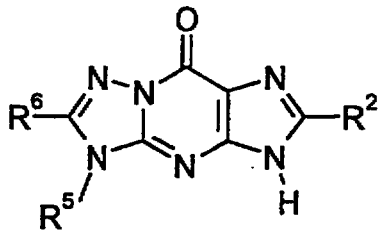


(9)

oder deren Tautomeres, worin R^2, R^4 und R^6 wie zuvor definiert sind, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel oder -gemisch unter basischen Bedingungen mit einem geeigneten Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R^1-X oder R^3-X umsetzt, wobei R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen und X eine Abgangsgruppe darstellt, oder daß man

* C L M S *

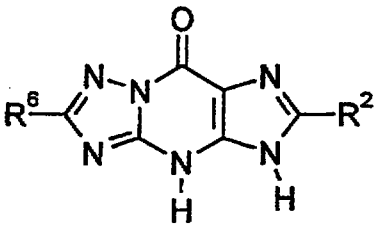
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (16)



(16)

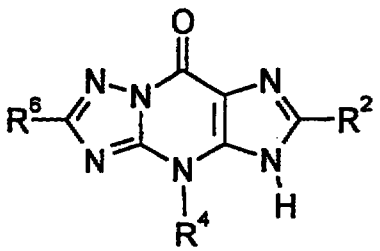
oder deren Tautomeres, worin R^2, R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel oder -gemisch unter basischen Bedingungen mit einem geeigneten Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R^1-X oder R^3-X umsetzt, wobei R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen und X eine Abgangsgruppe darstellt, oder daß man

c) für $R^4 = R^1$ eine Verbindung der allgemeinen Formel



oder deren Tautomere, worin R^2 und R^6 wie zuvor definiert sind, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel oder -gemisch unter basischen Bedingungen mit einem geeigneten Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R^1-X oder R^3-X zu den monoalkylierten Verbindungen (9) oder direkt zu den dialkylierten Verbindungen (I) umsetzt, wobei R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen und X eine Abgangsgruppe darstellt.

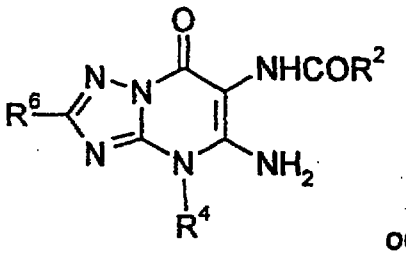
17) Verfahren zur Herstellung von Triazolopurin-Derivaten der allgemeinen Formel (9)



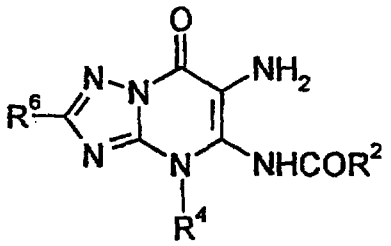
(9)

oder deren Tautomeren, wobei R^2, R^4 und R^6 wie in den Ansprüchen 1 bis 12 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formeln

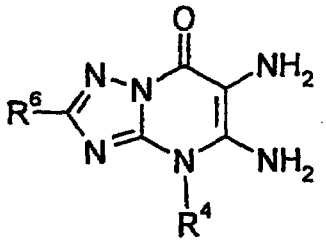


oder



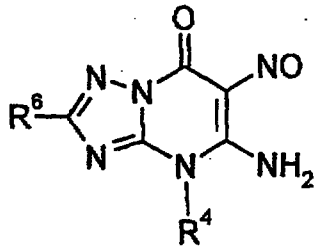
worin R^2, R^4 und R^6 wie zuvor definiert sind, unter basischen, sauren oder dehydratisierenden Bedingungen zu den tricyclischen Triazolopurinderivaten der allgemeinen Formel (9) cyclisiert oder daß man

b) für R^2=H ein Diamin der allgemeinen Formel



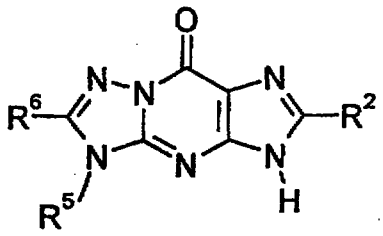
worin R^4 und R^6 wie zuvor definiert sind, durch thermische Umsetzung mit Formamid in Triazolopurinderivate der allgemeinen Formel (9) überführt oder, daß man

c) für R^2=NR^8R^9 mit der für R^8 und R^9 zuvor genannten Bedeutung eine Nitrosoverbindung der allgemeinen Formel



worin R^4 und R^6 wie zuvor definiert sind, unter dehydratisierenden Bedingungen mit N-Formylaminen zu Triazolopurinderivaten der allgemeinen Formel (9) umsetzt.

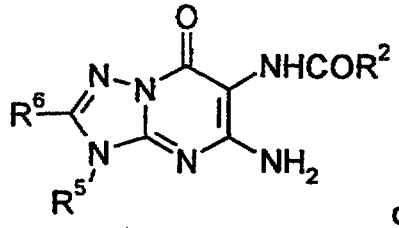
18) Verfahren zur Herstellung von Triazolopurin-Derivaten der allgemeinen Formel (16)



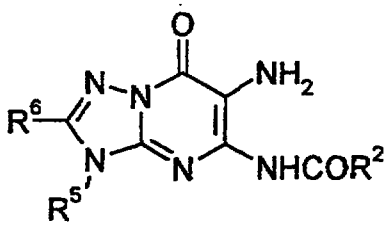
(16)

oder deren Tautomeren, wobei R^2, R^5 und R^6 wie in den Ansprüchen 1 bis 12 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

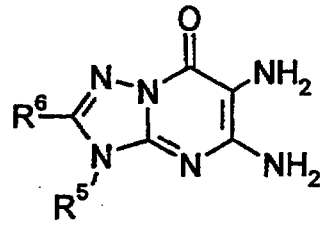


oder



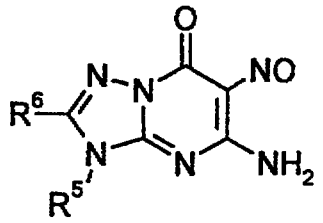
worin R^2, R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind, unter basischen, sauren oder dehydratisierenden Bedingungen zu den tricyclischen Triazolopurinderivaten der allgemeinen Formel (16) cyclisiert oder daß man

b) für R^2=H ein Diamin der allgemeinen Formel



worin R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind, durch thermische Umsetzung mit Formamid in Triazolopurinderivate der allgemeinen Formel (16) überführt oder daß man

c) für $R^2=NR^8R^9$ mit der für R^8 und R^9 zuvor genannten Bedeutung eine Nitrosoverbindung der allgemeinen Formel



worin R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind, unter dehydratisierenden Bedingungen mit N-Formylaminen zu Triazolopurinderivaten der allgemeinen Formel (16) umsetzt.

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
01 JAN 2000

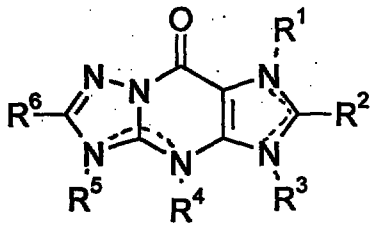
S016-974PCT.200

Case 1/1024-Dr. Wy/ks

New triazolopurines, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions

The invention relates to new triazolopurine derivatives and fundamental triazolopurine substances, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions.

The new triazolopurine derivatives have the structure of general formula (I):



(I)

wherein

R^1 or R^3 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{1-10}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl, an optionally substituted C_{4-8}-cycloalkenyl or an optionally substituted C_{6-8}-cycloalkynyl;

R^1 or R^3 denotes an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkenyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl or an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatoms one or more atoms from the group comprising

This Sheet Has Been Replaced

REPLACED SHEETS SG
☑ Description : paged 1 to paged 137
☑ Claim(s) : paged 138 to paged 164
☐ Drawing(s) : paged — to paged —
☑ Abstract : paged — to paged 185

nitrogen, oxygen or sulphur, the heterocycle being linked via a carbon atom of the ring;

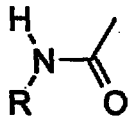
R^1 or R^3 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy-carbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonyl, A-O-CO- wherein A denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatoms one or more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, wherein A is linked via a carbon atom of the ring,

R^1 or R^3 is an optionally substituted C_{1-10}-alkyl-sulphonyl, C_{2-10}-alkenylsulphonyl, C_{2-10}-alkynylsulphonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyl, a group $A-SO_2-$ wherein A is as hereinbefore defined and is linked via a carbon atom of the ring;

R^1 or R^3 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynylcarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylcarbonyl, a group A-CO- wherein A is as hereinbefore defined;

R^1 or R^3 denotes a group of general formula

This Sheet Has Been Replaced



wherein

R denotes hydrogen, phenyl, substituted phenyl, an optionally substituted benzyl, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched C_{1-10}-alkyl, preferably C_{1-4}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl group which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, amino or substituted amino;

R^2 denotes hydrogen, hydroxy, amino, halogen, nitro, CF_3, COOH, mercapto, C_{1-6}-alkylmercapto, an optionally substituted C_{1-10}-alkyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl, an optionally substituted C_{5-8}-cycloalkanone, an optionally substituted C_{4-8}-cycloalkenyl, an optionally substituted C_{6-8}-cycloalkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkenyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl, or C_{3-8}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl;

R^2 denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatom one or more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, wherein the nitrogen may optionally be substituted and the heterocyclic group may be linked via a carbon or nitrogen atom directly or via a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or C_{2-6}-alkynyl bridge;

This Sheet Has Been Replaced



R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyl, C_{2-10}-alkenylsulphonyl or C_{2-10}-alkynylsulphonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyl, an optionally substituted heteroarylsulphonyl or an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyl;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyloxy, C_{2-10}-alkenylsulphonyloxy or C_{2-10}-alkynylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyloxy or an optionally substituted heteroarylsulphonyloxy;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonylamino, C_{2-10}-alkenylsulphonylamino or C_{2-10}-alkynylsulphonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonylamino, or an optionally substituted heteroarylsulphonylamino;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonyl, C_{1-10}-dialkylaminocarbonyl, C_{1-10}-alkyl-C_{2-10}-alkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-alkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-dialkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-alkynylaminocarbonyl or C_{1-10}-alkyl-C_{2-10}-alkynylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonyl, or

This Sheet Has Been Replaced

an optionally substituted heteroarylamino-carbonyl;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonylamino, C_{2-10}-alkenyloxy-carbonylamino or C_{2-10}-alkynyloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy-carbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonylamino or an optionally substituted heteroaryloxy-carbonylamino;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonyloxy, C_{2-10}-alkenylamino-carbonyloxy or C_{2-10}-alkynylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylamino-carbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonyloxy or an optionally substituted heteroarylamino-carbonyloxy;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyl-N-amidino, C_{2-10}-alkenyl-N-amidino or C_{2-10}-alkynyl-N-amidino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl-N-amidino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-N-amidino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl-N-amidino or an optionally substituted heteroaryl-N-amidino;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxy, C_{2-10}-alkenyloxy or C_{2-10}-alkynyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxy or an optionally substituted heteroaryloxy;

This Sheet Has Been Replaced

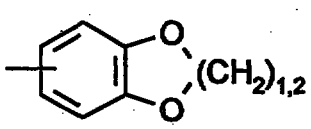
R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonyl, C_{2-10}-alkenyloxycarbonyl or C_{2-10}-alkynyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxy-carbonyl or an optionally substituted heteroaryloxycarbonyl;

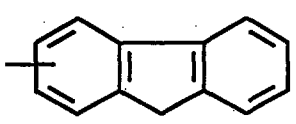
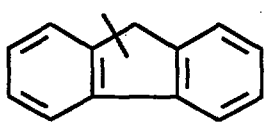
R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyloxy, C_{2-10}-alkenylcarbonyloxy or C_{2-10}-alkynylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl-carbonyloxy or an optionally substituted heteroarylcarbonyloxy;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylthio, C_{2-10}-alkenylthio or C_{2-10}-alkynylthio, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylthio, an optionally substituted C_{6-10}-arylthio, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylthio or an optionally substituted heteroarylthio;

R^2 denotes an optionally substituted amine, preferably NR^8R^9;

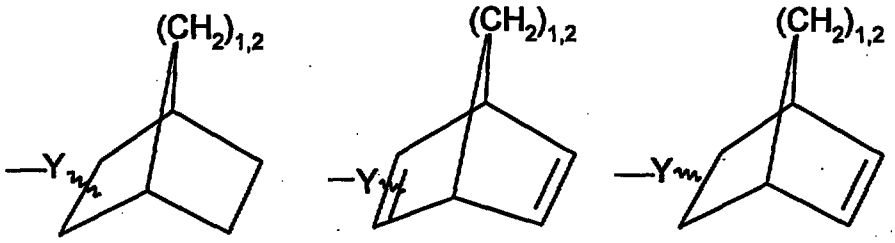
R^2 denotes an optionally substituted group of the formula



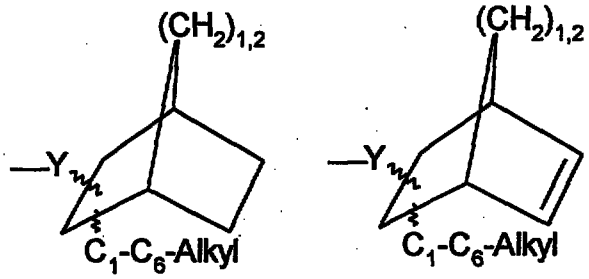
This Sheet Has Been Replaced

R^2 denotes an optionally substituted group of the formula



wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably up to 4 carbon atoms in the chain;

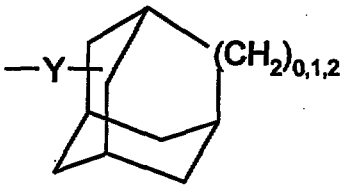
R^2 denotes an optionally substituted group of the formula

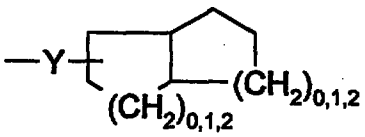


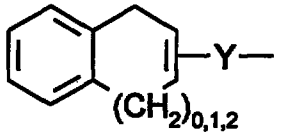
wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably up to 4 carbon atoms in the chain;

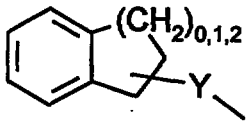
R^2 denotes an optionally substituted group of the formula

This Sheet Has Been Replaced









wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably up to 4 carbon atoms in the chain;

R^4 or R^5 denotes a hydrogen atom, an optionally substituted C_{1-10}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl, an optionally substituted C_{4-8}-cycloalkenyl or an optionally substituted C_{6-8}-cycloalkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkenyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl or an optionally substituted heteroaryl;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatoms one of more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, the heterocyclic group being bound via a carbon atom of the ring;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy-carbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-

This Sheet Has Been Replaced

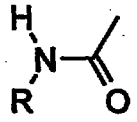
C_{1-6}-alkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonyl;

R^4 or R^5 denotes A-O-CO- wherein A denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatoms one or more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyl, C_{2-10}-alkenylsulphonyl, C_{2-10}-alkynylsulphonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyl, a group A-SO_2- wherein A is as hereinbefore defined and is linked via a carbon atom of the ring;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynylcarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylcarbonyl, a group A-CO- wherein A is as hereinbefore defined;

R^4 or R^5 denotes a group of general formula



wherein

R denotes hydrogen, phenyl, substituted phenyl, an optionally substituted benzyl, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched C_{1-10}-alkyl, preferably C_{1-4}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl group, which may

This Sheet Has Been Replaced

optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, amino or substituted amino;

R^6 denotes hydrogen, hydroxy, -CHO, amino, halogen, nitro, CF_3, COOH, mercapto, C_{1-6}-alkylmercapto, an optionally substituted C_{1-10}-alkyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl, an optionally substituted C_{5-8}-cycloalkanone, an optionally substituted C_{4-8}-cycloalkenyl, an optionally substituted C_{6-8}-cycloalkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkenyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl or C_{3-8}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl;

R^6 denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatom one or more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, wherein the nitrogen may optionally be substituted and the heterocyclic group may be linked via a carbon atom or N-atom directly or via a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or C_{2-6}-alkynyl bridge;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyl, C_{2-10}-alkenylsulphonyl or C_{2-10}-alkynylsulphonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyl or an optionally substituted heteroarylsulphonyl;

This Sheet Has Been Replaced

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyloxy, C_{2-10}-alkenylsulphonyloxy or C_{2-10}-alkynylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyloxy or an optionally substituted heteroarylsulphonyloxy;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonylamino, C_{2-10}-alkenylsulphonylamino or C_{2-10}-alkynylsulphonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonylamino or an optionally substituted heteroarylsulphonylamino;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonyl, C_{1-10}-dialkylaminocarbonyl, C_{1-10}-alkyl-C_{2-10}-alkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-alkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-dialkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-alkynylaminocarbonyl or C_{1-10}-alkyl-C_{2-10}-alkynylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonyl or an optionally substituted heteroarylaminocarbonyl;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonylamino, C_{2-10}-alkenylaminocarbonylamino or C_{2-10}-alkynylaminocarbonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonylamino, an

This Sheet Has Been Replaced

optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonylamino or an optionally substituted heteroarylaminocarbonylamino;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonylamino, C_{2-10}-alkenyloxycarbonylamino or C_{2-10}-alkynyloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonylamino or an optionally substituted heteroaryloxycarbonylamino;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonyloxy, C_{2-10}-alkenylaminocarbonyloxy or C_{2-10}-alkynylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonyloxy or an optionally substituted heteroarylaminocarbonyloxy;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyl-N-amidino, C_{2-10}-alkenyl-N-amidino or C_{2-10}-alkynyl-N-amidino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl-N-amidino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-N-amidino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl-N-amidino or an optionally substituted heteroaryl-N-amidino;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxy, C_{2-10}-alkenyloxy or C_{2-10}-alkynyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy, an optionally

This Sheet Has Been Replaced

substituted C_{6-10}-aryloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxy or an optionally substituted heteroaryloxy;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynylcarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylcarbonyl;

R^6 denotes a group A-CO- wherein A is as hereinbefore defined;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonyl, C_{2-10}-alkenyloxycarbonyl or C_{2-10}-alkynyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonyl or an optionally substituted heteroaryloxycarbonyl;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyloxy, C_{2-10}-alkenylcarbonyloxy or C_{2-10}-alkynylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}alkyl-carbonyloxy or an optionally substituted heteroarylcarbonyloxy;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylthio, C_{2-10}-alkenylthio or C_{2-10}-alkynylthio, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylthio, an optionally substituted

This Sheet Has Been Replaced

C_{6-10}-arylthio, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylthio or an optionally substituted heteroarylthio;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl, C_{2-10}-alkenylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl or C_{2-10}-alkynylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl or heteroarylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl;

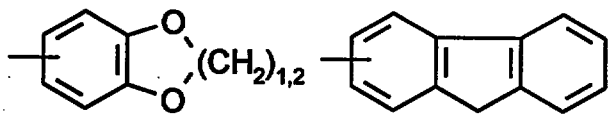
R^6 denotes an optionally substituted group of the formula

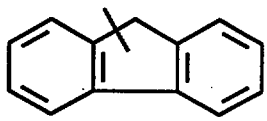


wherein n=1, 2, 3 or 4, where B denotes a C_{6-10}-aryl or a single bond;

R^6 denotes an optionally substituted amine, preferably NR^8R^9;

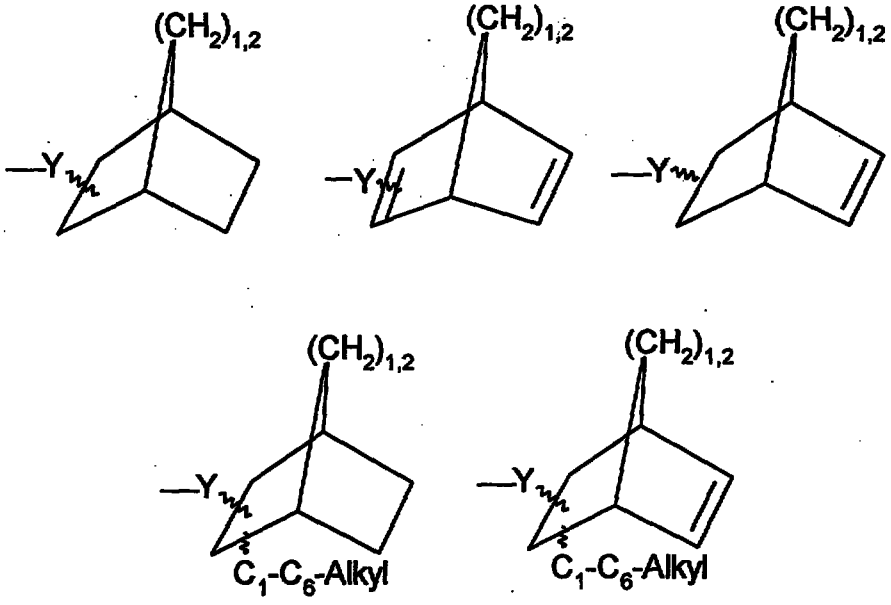
R^6 denotes an optionally substituted group of the formula





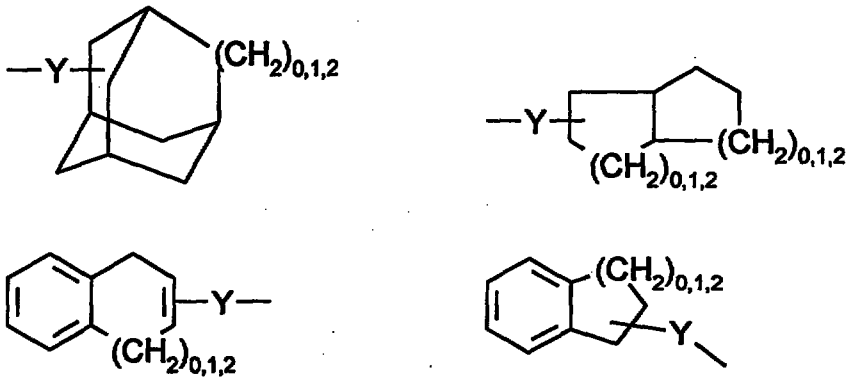
R^6 denotes an optionally substituted group of the formula

This Sheet Has Been Replaced



wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably 4 carbon atoms in the chain;

R^6 is an optionally substituted group of the formula



wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably 4 carbon atoms in the chain;

R^8 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched alkyl, alkenyl or alkynyl group having up to 10 carbon atoms, preferably an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms which may optionally be

This Sheet Has Been Replaced

substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, benzyl, substituted benzyl, amino, substituted amino, C_{1-8}-, preferably C_{1-4}-alkyloxy, or $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ wherein m = 1, 2, 3 or 4;

R^8 denotes a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which is carbon linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, NH_2, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^8 denotes a bicyclic heterocyclic group which is C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and is optionally mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$;

R^9 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched alkyl, alkenyl or alkynyl group having up to 10, preferably 1 to 4 carbon atoms, which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, benzyl, substituted benzyl, amino, substituted amino, C_{1-8}-, preferably C_{1-4}-alkoxy, or $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ wherein m equals 1, 2, 3 or 4;

This Sheet Has Been Replaced

R^9 denotes a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which is carbon linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, NH_2, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^9 denotes a bicyclic heterocyclic group which is carbon linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$;

or

R^8 and R^9 together with the nitrogen atom form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring which may contain as further heteroatoms nitrogen, oxygen or sulphur, whilst the heterocyclic group may be substituted by a branched or unbranched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, preferably methyl, or may carry one of the following groups

$-(CH_2)_n$-phenyl,
$-(CH_2)_n-NH_2$, $=O$, a ketal - preferably $-O-CH_2-CH_2-O-$,
$-(CH_2)_nNH-C_{1-4}$-alkyl,
$-(CH_2)_n-N(C_{1-8}\text{-alkyl})_2$,
$-(CH_2)_n-NHCOOR^{10}$, (n = 2, 3, 4), halogen,
$-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$,
$-OH$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2-R^{10}$;

This Sheet Has Been Replaced

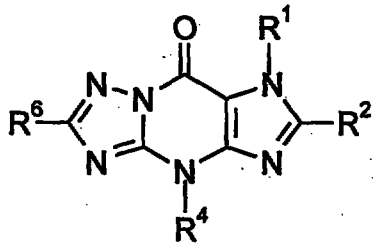


R^{10} denotes hydrogen C_{1-4}-alkyl, C_{2-4}-alkenyl, C_{2-4}-alkynyl, a benzyl or phenyl group which is optionally mono- or polysubstituted by OCH_3, optionally in the form of the racemates, the enantiomers and diastereomers thereof and their mixtures, as well as optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

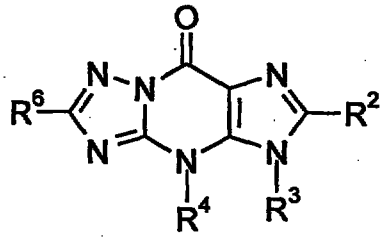
It will be appreciated that the dotted lines linking pairs of nitrogen atoms in formula (I) indicate the presence of a double bond in one of two alternative positions, such that both of R^1 and R^3, or of R^4 and R^5 are not simultaneously present.

This Sheet Has Been Replaced

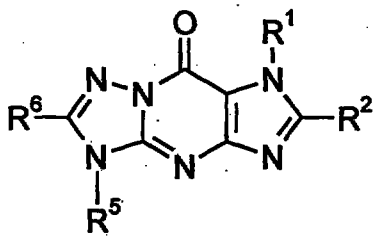
The compounds of general formula (I) form the following isomers:



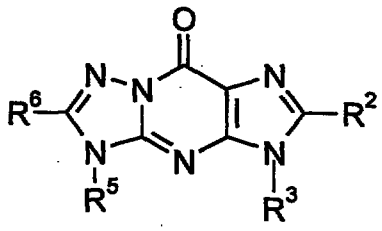
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

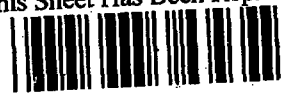
the isomers of general formulae (Ia) and (Ib) being preferred, particularly those wherein R^1 or R^3 denotes hydrogen or C_{1-4}-alkyl. Compounds of general formula (Ia) and (Ib) wherein R^1 and R^3 denote hydrogen are particularly preferred; in this case isomers (Ia) and (Ib) are tautomers.

Preferred compounds are the compounds of general formulae (Ia) to (Id) wherein

R^1 or R^3 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, benzyl, preferably hydrogen;

R^2 denotes hydrogen, a C_{1-8}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl or C_{2-8}-alkynyl group which may optionally be substituted, by -CN, $-CH_2NR^8R^9$, -OH (polysubstitution also possible), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, $-NHCOOR^{10}$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONH-phenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$,

This Sheet Has Been Replaced



$-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, $-COOH$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CHO$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, $-CH=NOH$, $-CH=NOR^{10}$, $=O$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $OCONR^8R^9$, optionally mono- or poly-substituted, preferably mono-methyl-substituted, 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^2 denotes phenyl-C_{1-6}-alkyl, preferably phenyl-C_{1-4}-alkyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by one or more, preferably one, of the groups -C_{1-3}-alkyl, $-CN$, $-NR^8R^9$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{10}$, $-CH_2-NH-SO_2-R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, $-COOH$, $-COOR^{10}$, $-CF_3$, cyclopropyl, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, $-CHO$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, $-CH=NOH$, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, optionally mono- or poly- preferably mono-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^2 denotes C_{3-7}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the cycloalkyl group is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by one or more, preferably one, of the groups $-CN$, NR^8R^9, $=O$, $-OH$, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$,

This Sheet Has Been Replaced

$-OCH_2CH_2OR^{10}$, $-COOH$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, $-CHO$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, $-CH=NOH$, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^2 denotes a group of the formula

A-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{2-6}-alkenyl, A-CONH-C_{2-6}-alkynyl, A-NH-CO-C_{1-6}-alkyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkenyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkynyl, A-C_{2-6}-alkenylene, A-C_{2-6}-alkynylene or A-, wherein A is a C- or N-linked 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains one or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or poly-, preferably monosubstituted by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, $-OH$, =O, a ketal, ethyleneketal, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CON^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$ or $-CONR^8R^9$;

R^2 denotes C_{3-7}-cycloalkyl, preferably cyclopentyl or cyclohexyl, which may optionally be substituted by =O, $-OH$, $-OR^{10}$, $OCOR^{10}$ or -OCO-pyridyl;

R^2 denotes phenyl which is optionally substituted by $-OH$, halogen, $-OR^{10}$, C_{1-4}-alkyl, preferably $-CH_3$, $-NH_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CN$ or $-OCH_2CONR^8R^9$;

R^2 denotes a norbornane, norbornene, C_{3-6}-dicycloalkylmethyl, preferably

This Sheet Has Been Replaced

dicyclopropylmethyl, adamantane or noradamatane group optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, preferably methyl;

R^2 denotes -CH=CH-phenyl in which the phenyl ring is mono- or polysubstituted by methoxy, hydroxy or halogen;

R^2 is a [3.3.0]-bicyclooctane, preferably a [3.3.0]-bicyclooctan-2-yl;

R^2 is a C-linked piperidine or furan;

R^2 is an amine of general formula NR^8R^9;

R^4 or R^5 denotes hydrogen, an optionally branched C_{1-8}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl or C_{2-8}-alkynyl group which is substituted by -CN, $-CH_2NR^8R^9$, -OH (polysubstitution also possible), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONH-phenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, =O, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, optionally mono- or poly-, preferably mono-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^4 or R^5 denotes phenyl-C_{1-6}-alkyl, preferably phenyl-C_{1-4}-alkyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by one or more, preferably one of the groups, C_{1-3}-alkyl, -CN, $-NR^8R^9$, $-NO_2$,

This Sheet Has Been Replaced

-OH, -OR^{10}, -CH_2-NH-SO_2-R^{10}, -$NHCOR^{10}$, -$NHCONR^8R^9$, halogen, -$OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, -OCH_2COOH, -OCH_2COOR^{10}, -CH_2OCOR^{10}, -SO_2R^7, -OCH_2-$CONR^8R^9$, -OCH_2CH_2OH, -OCH_2-CH_2-NR^8R^9, -$CONHSO_2R^{10}$, -$OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, -$COOR^{10}$, -CF_3, cyclopropyl, -$CONR^8R^9$, -CH_2OH, -CH_2OR^{10}, -CHO, -SR^{10}, -SOR^{10}, -SO_2R^{10}, -SO_3H, -$SO_2NR^8R^9$, -OCH_2-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, -CH=NOR^{10}, -COR^{11}, -$CH(OH)R^{11}$, -$CH(OR^{10})_2$, -$NHCOOR^{10}$, -$CH_2CONHSO_2R^{10}$, -CH=CH-R^{12}, -$OCONR^8R^9$, -CH_2-O-$CONR^8R^9$, -CH_2-CH_2-O-$CONR^8R^9$, optionally mono- or poly-, preferably mono-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted C_{3-7}-cycloalkyl group;

R^4 or R^5 denotes C_{3-7}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the cycloalkyl group is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by -CN, -NR^8R^9, =O, -OH, -OR^{10}, -NR^8R^9, -$NHCOR^{10}$, -$NHCONR^8R^9$, halogen, -$OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, -OCH_2COOH, -OCH_2COOR^{10}, -CH_2OCOR^{10}, -SO_2R^7, -OCH_2-$CONR^8R^9$, -OCH_2CH_2OH, -OCH_2-CH_2-NR^8R^9, -$OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, -$COOR^{10}$, -$CONR^8R^9$, -CH_2OH, -CH_2OR^{10}, -CHO, -SR^{10}, -SOR^{10}, -SO_2R^{10}, -SO_3H, -$SO_2NR^8R^9$, -OCH_2-CH_2OCOR^{10}, -CH=NOH, -CH=NOR^{10}, -COR^{11}, -$CH(OH)R^{11}$, -$CONHSO_2R^{10}$, -$CH(OR^{10})_2$, -$NHCOOR^{10}$, -CH=CH-R^{12}, -$OCONR^8R^9$, -CH_2-O-$CONR^8R^9$, -CH_2-CH_2-O-$CONR^8R^9$, optionally mono- or poly-, preferably mono-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^4 or R^5 denotes a group of the formula

A-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{2-6}-alkenyl, A-CONH-C_{2-6}-alkynyl,

This Sheet Has Been Replaced



A-NH-CO-C_{1-6}-alkyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkenyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkynyl, A-C_{2-6}-alkenyl or A-C_{2-6}-alkynyl, wherein A is a C- or N-linked heterocyclic group which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, $-OH$, $=O$, a ketal, ethyleneketal, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$ or $-CONR^8R^9$;

R^6 denotes hydrogen, a C_{1-8}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl or C_{2-8}-alkynyl group which is substituted by $-CN$, $-CH_2NR^8R^9$, $-OH$ (polysubstitution also possible), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, $-NHCOOR^{10}$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONH-phenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, $-COOH$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CHO$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, $-CH=NOH$, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, optionally mono- or poly-, preferably mono-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^6 denotes phenyl-C_{1-6}-alkyl, preferably phenyl-C_{1-4}-alkyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by one or more of the groups, $-C_{1-3}$-alkyl, $-CN$, $-NR^8R^9$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{10}$, $-CH_2-NH-SO_2-R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$,

This Sheet Has Been Replaced

$-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, $-COOH$, $-COOR^{10}$, $-CF_3$, cyclopropyl, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, $-CHO$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, $-CH=NOH$, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CO-R^{10}$, $-CO-C_{1-4}$-alkyl-NR^8R^9, optionally mono- or poly-, preferably mono-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^6 denotes C_{3-7}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the cycloalkyl group is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by one or more, preferably one, of the groups $-CN$, NR^8R^9, $=O$, $-OH$, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, $-OCO$-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, $-COOH$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, $-CHO$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, $-CH=NOH$, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^6 denotes a group of the formula

A-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{2-6}-alkenyl, A-CONH-C_{2-6}-alkynyl, A-NH-CO-C_{1-6}-alkyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkenyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkynyl, A-C_{2-6}-alkenyl or A-C_{2-6}-alkynyl or A-,
wherein A is a C- or N-linked 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains one

This Sheet Has Been Replaced

or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, $-OH$, $=O$, a ketal, ethyleneketal, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$ or $-CONR^8R^9$;

R^6 denotes $-CHO$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$;

R^6 denotes C_{3-7}-cycloalkyl, preferably cyclopentyl or cyclohexyl, optionally substituted by $=O$, $-OH$, $-OR^{10}$, $OCOR^{10}$ or -OCO-pyridyl;

R^6 denotes phenyl optionally substituted by $-OH$, halogen, $-OR^{10}$, C_{1-4}-alkyl, preferably $-CH_3$, $-NH_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CN$ or $-OCH_2CONR^8R^9$;

R^6 denotes a norbonane, norbornene, C_{3-6}-dicycloalkylmethyl, preferably dicyclopropylmethyl, adamantane or noradamantane group optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, preferably methyl;

R^6 denotes -CH=CH-phenyl, wherein the phenyl ring may be mono- or polysubstituted by methoxy, hydroxy or halogen;

R^6 denotes a [3.3.0]-bicyclooctane, preferably a [3.3.0]-bicyclooctan-2-yl;

R^6 denotes a C-linked piperidine or furan;

R^7 denotes C_{1-4}-alkyl which is optionally substituted by $-OH$, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-NH_2$,

This Sheet Has Been Replaced

$-NR^8R^9$ or $-NHCOR^{10}$, preferably $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2OCOR^{10}$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ or $-CH_2-CH_2CH_2OCOR^{10}$;

R^8 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched alkyl, alkenyl or alkynyl group having up to 10 carbon atoms, preferably a C_{1-4}-alkyl group which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, benzyl, substituted benzyl, amino, substituted amino or C_{1-8}-alkoxy, preferably C_{1-4}-alkoxy, or $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ where m = 1, 2, 3 or 4;

R^8 denotes a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which is C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain, and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^8 denotes a bicyclic heterocyclic group C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain, which contains one or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^9 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched alkyl, alkenyl or alkynyl group having up to 10 carbon atoms, preferably a C_{1-4}-alkyl group, which may optionally be substituted by hydroxy,

This Sheet Has Been Replaced

phenyl, substituted phenyl, benzyl, substituted benzyl, amino, substituted amino or C_{1-8}-alkoxy, preferably C_{1-4}-alkoxy, or $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ wherein m is 1, 2, 3 or 4, preferably hydrogen;

R^9 denotes a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which is C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain, and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^9 denotes a bicyclic heterocyclic group C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain, which contains one or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$, or

R^8 and R^9 together with the nitrogen atom form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring which may contain nitrogen, oxygen or sulphur as additional heteroatoms, whilst the heterocyclic group may be substituted by a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group, preferably methyl, or may carry one of the following groups:

$-(CH_2)_n$-phenyl,
$-(CH_2)_n-NH_2$, $=O$, a ketal - preferably $-O-CH_2-CH_2-O-$,
$-(CH_2)_nNH-C_{1-4}$-alkyl,
$-(CH_2)_n-N(C_{1-8}$-alkyl$)_2$,

This Sheet Has Been Replaced

$-(CH_2)_n-NHCOOR^{10}$, (n = 1, 2, 3, 4), halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, $-OH$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2-R^{10}$;

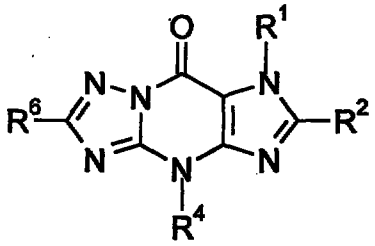
R^{10} denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, C_{2-4}-alkenyl, C_{2-4}-alkynyl, a benzyl or phenyl group which is optionally mono- or polysubstituted by OCH_3;

R^{11} denotes C_{1-4}-alkyl, C_{2-4}-alkenyl, C_{2-4}-alkynyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted benzyl, C_{3-6}-cycloalkyl;

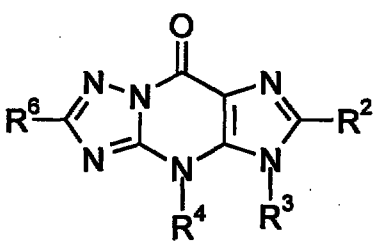
R^{12} denotes $-COOR^{10}$, $-CH_2OR^{10}$, $-CONR^8R^9$, hydrogen, C_{1-3}-alkyl, optionally substituted phenyl or $-CH_2NR^8R^9$,

optionally in the form of the racemates, enantiomers and diastereomers thereof and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Also preferred are compounds of general formula (Ia) to (Id)

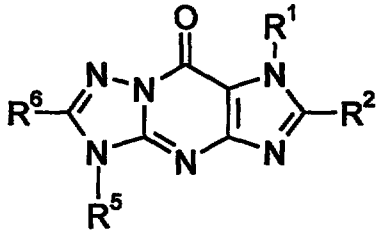


(Ia)

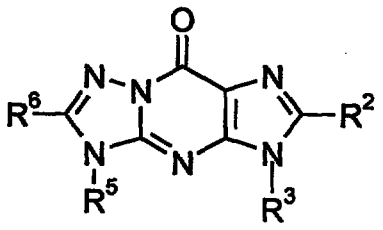


(Ib)

This Sheet Has Been Replaced



(Ic)



(Id)

wherein

R^1 or R^3 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or benzyl;

R^2 denotes hydrogen, C_{1-8}-alkyl, preferably C_{1-6}-alkyl;

R^2 denotes phenyl which is optionally substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, hydroxy or NR^8R^9;

R^2 denotes phenyl-C_{1-6}-alkyl, preferably benzyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, hydroxy or NR^8R^9;

R^2 denotes an optionally substituted amine, preferably NR^8R^9;

R^2 denotes a 5- or 6-membered heterocyclic group which is optionally C- or N-linked either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge, containing one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen or oxygen and optionally substituted by benzyl or C_{1-4}-alkyl;

R^2 denotes a C_{3-6}-cycloalkyl which may optionally be substituted by =O, hydroxy, C_{1-4}-alkyl or C_{1-4}-alkyloxy;

This Sheet Has Been Replaced

R^2 denotes norbornane, norbornene, adamantane or noradamantane optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, preferably methyl;

R^4 or R^5 denotes hydrogen, C_{1-8}-alkyl, phenyl-C_{1-4}-alkyl, preferably benzyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by halogen, preferably chlorine or fluorine, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9;

R^6 denotes hydrogen, C_{1-8}-alkyl, wherein the alkyl chain may be substituted by halogen, hydroxy, =O, C_{1-4}-alkyloxy, NR^8R^9, phenyloxy, -O-phenyl-C_{1-4}-alkyloxy, benzyloxy, -O-benzyl-O-C_{1-4}-alkyloxy, -OCO-C_{1-4}-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-benzyl, -OCO-pyridyl, -O-C_{2-4}-alkylene, -CO-C_{1-4}-alkyl, -CHO, =NOH, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CONR^8R^9$, -NHCO-C_{1-4}-alkyl, -NHCO-phenyl, -CO-C_{1-4}-alkyl-NR^8R^9, $-SO_2OH$, -SO_2-C_{1-4}-alkyl or -SO_2-phenyl;

R^6 denotes phenyl which may optionally be substituted by halogen, preferably chlorine or fluorine, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, benzyloxy, phenyloxy, NR^8R^9, -OCO-C_{1-4}-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-benzyl, -OCO-pyridyl, -O-C_{2-4}-alkylene, -CO-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-alkyl-NH_2, -C_{1-4}-alkyl-OH, -C_{1-4}-alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CONR^8R^9$, -CO-C_{1-4}-alkyl-NH_2, $-SO_2OH$, -SO_2-C_{1-4}-alkyl or -SO_2-phenyl;

R^6 denotes phenyl-C_{1-4}-alkyl, preferably benzyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl,

This Sheet Has Been Replaced

wherein the phenyl ring may be optionally substituted by halogen, preferably chlorine or fluorine, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, benzyloxy, phenyloxy, $-NR^8R^9$, $-OCO-C_{1-4}$-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-benzyl, -OCO-pyridyl, $-O-C_{2-4}$-alkylene, $-CO-C_{1-4}$-alkyl, $-C_{1-4}$-alkyl-NR^8R^9, $-C_{1-4}$-alkyl-OH, $-C_{1-4}$-alkyl=NOH, -COOH, $-COO-C_{1-4}$-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CONR^8R^9$, $-CO-C_{1-4}$-alkyl-NH_2, $-SO_2OH$, $-SO_2-C_{1-4}$-alkyl or $-SO_2$-phenyl;

R^6 denotes a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally C- or N-linked either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge, which contains one, two or three heteroatoms selected from nitrogen or oxygen and is optionally mono- or polysubstituted by benzyl or C_{1-4}-alkyl;

R^6 denotes a C_{3-6}-cycloalkyl or C_{3-6}-cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl group which may optionally be substituted by =O, hydroxy, C_{1-4}-alkyl or C_{1-4}-alkyloxy;

R^6 denotes norbornyl, norbornenyl, adamantyl or noradamantyl optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, preferably methyl;

R^6 denotes -CHO, -COOH, $-COO-C_{1-4}$-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl or $-CONR^8R^9$;

R^6 denotes an amine of general formula NR^8R^9;

R^8 denotes hydrogen, a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group;

R^8 denotes a C-linked 5- or 6-membered heterocyclic group which contains one, two or three

This Sheet Has Been Replaced



heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen and sulphur and is optionally substituted by benzyl, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, halogen, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH or =O;

R^9 denotes hydrogen, a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group;

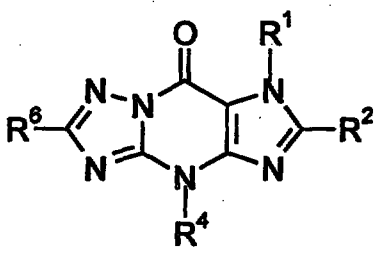
R^9 denotes a C-linked 5- or 6-membered heterocyclic group which contains one, two or three heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and is optionally substituted by benzyl, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, halogen, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH or =O;

or

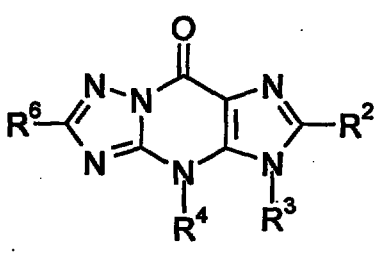
R^8 and R^9 together with the nitrogen atom form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring which may contain nitrogen or oxygen as additional heteroatoms, whilst the heterocyclic group may be substituted by a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group, preferably methyl, or by a $-(CH_2)_{1-4}$-phenyl group, preferably benzyl,

optionally in the form of their racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Also preferred are compounds of general formulae (Ia) and (Ib)



(Ia)



(Ib)

This Sheet Has Been Replaced

wherein

R^1 or R^3 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, preferably C_{1-3}-alkyl and benzyl;

R^2 denotes hydrogen, C_{1-6}-alkyl, preferably C_{1-4}-alkyl;

R^2 denotes cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentanone, cyclohexanone, hydroxycyclopentane or hydrocyclohexane;

R^2 denotes a morpholine group optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, preferably methyl, a piperidinyl group, a piperazinyl group optionally substituted by benzyl or C_{1-4}-alkyl, preferably methyl, pyridyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or furyl;

R^2 denotes a phenyl group optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, halogen or hydroxy;

R^2 denotes a phenyl-C_{1-4}-alkyl, preferably benzyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, hydroxy or NR^8R^9;

R^2 denotes an amine of general formula NR^8R^9;

R^2 denotes a norbornenyl, norbornyl, adamantyl or noradamantyl optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, preferably methyl;

R^4 denotes hydrogen, C_{1-7}-alkyl, preferably C_{1-5}-alkyl, phenyl-C_{1-3}-alkyl, preferably benzyl, wherein the phenyl ring may be substituted by

This Sheet Has Been Replaced

halogen, preferably chlorine or fluorine, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9;

R^6 denotes hydrogen, C_{1-6}-alkyl, preferably C_{1-4}-alkyl, wherein the alkyl chain may be substituted by halogen, hydroxy, =O, C_{1-4}-alkyloxy, NR^8R^9, phenyloxy, -O-phenyl-O-C_{1-4}-alkyloxy, benzyloxy, -O-benzyl-O-C_{1-4}-alkyloxy, -OCO-C_{1-4}-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-pyridyl, -OCO-benzyl, -O-C_{2-4}-alkylene, -CO-C_{1-4}-alkyl, -CHO, =NOH, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl; -COO-phenyl, -COO-benzyl, -$CONR^8R^9$, -NHCO-C_{1-4}-alkyl, -NHCO-phenyl, -CO-C_{1-4}-alkyl-NR^8R^9, -SO_2OH, -SO_2-C_{1-4}-alkyl or -SO_2-phenyl;

R^6 denotes phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9;

R^6 denotes phenyl-C_{1-3}-alkyl, preferably benzyl, wherein the phenyl ring may be substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, benzyloxy, phenyloxy, NR^8R^9, -OCO-C_{1-4}-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-benzyl, -OCO-pyridyl, -O-C_{2-4}-alkylene, -CO-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-alkyl-NR^8R^9, -C_{1-4}-alkyl-OH, -C_{1-4}-alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl, -$CONR^8R^9$, -CO-C_{1-4}-alkyl-NR^8R^9, -SO_2OH, -SO_2-C_{1-4}-alkyl or -SO_2-phenyl;

R^6 denotes a cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexyl-C_{1-3}-alkyl, preferably cyclohexylmethyl, cyclopentanone, cyclohexanone,

This Sheet Has Been Replaced



hydroxycyclopentane or hydroxycyclohexane linked via a single bond or via a C_{1-4}-alkylene chain;

R^6 denotes a furan, tetrahydrofuran, α-pyran, γ-pyran, dioxolane, tetrahydropyran, dioxane, thiophene, thiolane, dithiolane, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, pyridine, piperidine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, triazine, morpholine, thiomorpholine, oxazole, isoxazole, oxazine, thiazole, isothiazole, thiadiazole, oxadiazole or pyrazolidine linked via a single bond or via a C_{1-4}-alkylene chain;

R^6 denotes -CHO, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl; -COO-phenyl, -COO-benzyl, -CO-NH-C_{1-4}-alkyl, -CO-N(C_{1-4}-alkyl)$_2$ or -CO-NH-phenyl;

R^6 denotes an amine of general formula NR^8R^9;

R^8 denotes hydrogen, a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group;

R^8 denotes a C-linked pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, pyridine, piperidine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, morpholine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole or thiadiazole optionally substituted by chlorine, bromine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, NO_2, NH_2 or OH;

R^9 denotes hydrogen, a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group;

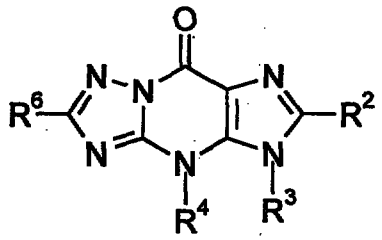
This Sheet Has Been Replaced



R^9 denotes a C-linked pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, pyridine, piperidine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, morpholine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole or thiadiazole optionally substituted by chlorine, bromine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, NO_2, NH_2, OH,
or

R^8 and R^9 together with the nitrogen atom form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring which may contain nitrogen or oxygen as additional heteroatoms, wherein the heterocyclic group may be substituted by a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group, preferably methyl, or by a $-(CH_2)_{1-4}$-phenyl group, preferably benzyl, optionally in the form of the racemates, the enantiomers and the diastereomers thereof and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Other preferred compounds are those of general formula (Ib)



(Ib)

wherein

R^2 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, phenyl, benzyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by fluorine, pyridyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, 4-benzylpiperazinyl,

This Sheet Has Been Replaced

furyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, NR^8R^9, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, noradamantyl, norbornyl or norbornenyl;

R^3 denotes hydrogen, C_{1-3}-alkyl or benzyl;

R^4 denotes hydrogen, C_{1-5}-alkyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, preferably methyl, which may optionally be substituted by OH, chlorine, bromine, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9, -CHO, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, preferably -$COOCH_3$, phenyl, phenyl-C_{1-3}-alkyl optionally substituted by fluorine or benzyloxy, preferably benzyl, phenyloxy-C_{1-3}-alkyl optionally substituted by methoxy, preferably phenyloxymethyl, benzyloxy-C_{1-3}-alkyl optionally substituted by methoxy, preferably benzyloxymethyl, benzyloxybenzyl, benzoyloxymethyl, pyridylcarbonyloxymethyl, cyclopentyl, furyl, cyclohexylmethyl, pyridylmethyl, N-pyrrolylmethyl or N-morpholinomethyl;

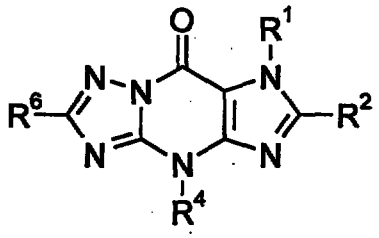
R^8 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or pyridyl;

R^9 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or pyridyl,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers and the diastereomers thereof and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Other preferred compounds are those of general formula (Ia)

This Sheet Has Been Replaced



(Ia)

wherein

R^1 denotes hydrogen, C_{1-3}-alkyl or benzyl;

R^2 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, phenyl, benzyl, wherein the phenyl ring is optionally fluorine-substituted, pyridyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, 4-benzylpiperazinyl, furyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, NR^8R^9, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, noradamantyl, norbornyl or norbornenyl;

R^4 denotes hydrogen, C_{1-5}-alkyl or benzyl;

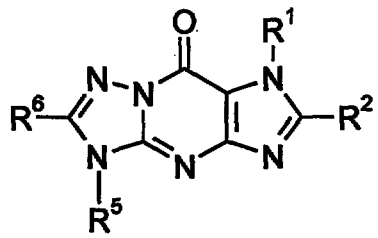
R^6 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, preferably methyl, which may optionally be substituted by OH, chlorine, bromine, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9, -CHO, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, preferably -$COOCH_3$, phenyl, phenyl-C_{1-3}-alkyl optionally substituted by fluorine or benzyloxy, preferably benzyl, phenyloxy-C_{1-3}-alkyl optionally substituted by methoxy, preferably phenyloxymethyl, benzyloxy-C_{1-3}-alkyl, optionally substituted by methoxy, preferably benzyloxymethyl, benzyloxybenzyl, benzoyloxymethyl, pyridylcarbonyloxymethyl, cyclopentyl, furyl, cyclohexylmethyl, pyridylmethyl, N-pyrrolylmethyl or N-morpholinomethyl;

R^8 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or pyridyl;

This Sheet Has Been Replaced

R^9 may denote hydrogen, C_{1-4}-alkyl or pyridyl, optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers thereof and mixtures thereof and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Also of interest are compounds of general formula (Ic)



(Ic)

wherein

R^1 denotes hydrogen or C_{1-3}-alkyl;

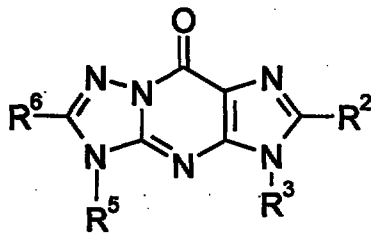
R^2 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, cyclopentyl, cyclopentanone, hydroxycyclopentane, furan or benzyl;

R^5 denotes C_{1-6}-alkyl, preferably C_{1-4}-alkyl, most preferably methyl, ethyl or tert.-butyl;

R^6 denotes hydrogen, benzyl or cyclopentyl, optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Also of interest are compounds of general formula (Id)

This Sheet Has Been Replaced



(Id)

wherein

R^1 denotes hydrogen or C_{1-3}-alkyl;

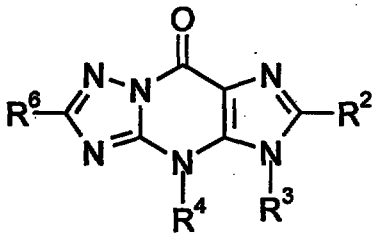
R^2 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, cyclopentyl, cyclopentanone, hydroxycyclopentane, furan or benzyl;

R^5 denotes C_{1-6}-alkyl, preferably C_{1-4}-alkyl, most preferably methyl, ethyl or tert.-butyl;

R^6 denotes hydrogen, benzyl or cyclopentyl,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Also preferred are compounds of general formula (Ib)



(Ib)

wherein

R^2 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, pyridyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, N-piperazinyl, 4-benzylpiperazinyl,

This Sheet Has Been Replaced



2-furyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydropyranyl, -NMe_2, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantan-1-yl, noradamantan-3-yl, norbornan-2-yl or 5-norbornen-2-yl;

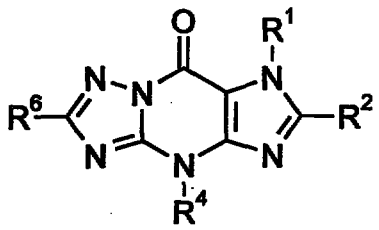
R^3 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or benzyl;

R^4 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, n-pentyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, cyclohexylmethyl, phenylethyl, N-morpholino-methyl, N-pyrrolylmethyl, (3-pyridyl)-NH-CH_2-, PhCO-O-CH_2-, pyridyl-CO-O-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-Ph-CH_2-O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -COOH, -COOMe, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2OEt or -CH_2-NMe_2,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Of particular interest are compounds of general formula (Ia)



(Ia)

This Sheet Has Been Replaced

wherein

R^1 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or benzyl;

R^2 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, pyridyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, N-piperazinyl, 4-benzylpiperazinyl, 2-furyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydropyranyl, $-NMe_2$, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantan-1-yl, noradamantan-3-yl, norbornan-2-yl or 5-norbornen-2-yl;

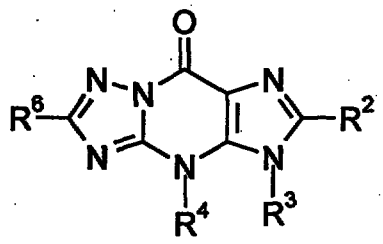
R^4 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, n-pentyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, cyclohexylmethyl, phenylethyl, N-morpholino-methyl, N-pyrrolylmethyl, (3-pyridyl)-$NH-CH_2-$, $PhCO-O-CH_2-$, pyridyl-$CO-O-CH_2-$, $Ph-O-CH_2-$, (4-MeO-Ph)-$O-CH_2-$, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-Ph-CH_2-O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -COOH, -COOMe, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OMe$, $-CH_2OEt$ or $-CH_2-NMe_2$,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Also preferred are compounds of general formula (Ib)

This Sheet Has Been Replaced



(Ib)

wherein

R^2 denotes hydrogen, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, N-piperazinyl, 4-benzyl-piperazinyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydro-pyranyl, $-NMe_2$, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantan-1-yl, noradamatan-3-yl, norbornan-2-yl or 5-norbornen-2-yl;

R^3 denotes hydrogen;

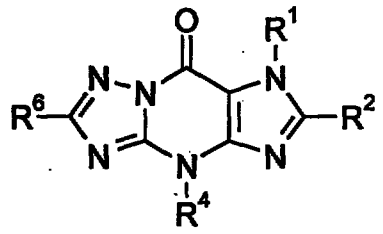
R^4 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, n-pentyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, cyclohexyl-methyl, 2-phenylethyl, N-morpholinomethyl, N-pyrrolylmethyl, (3-pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-COO-CH_2-, 3-pyridyl-COO-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4F-Ph-CH_2-, $-CH_2$-OH, $-CH_2$-OMe, $-CH_2$-OEt, $-CH_2-NMe_2$, -COOMe or -COOH,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

This Sheet Has Been Replaced

Also of particular interest are compounds of general formula (Ia)



(Ia)

wherein

R^1 denotes hydrogen;

R^2 denotes hydrogen, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, N-piperazinyl, 4-benzyl-piperazinyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydro-pyranyl, $-NMe_2$, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantan-1-yl, noradamatan-3-yl, norbornan-2-yl or 5-norbornen-2-yl;

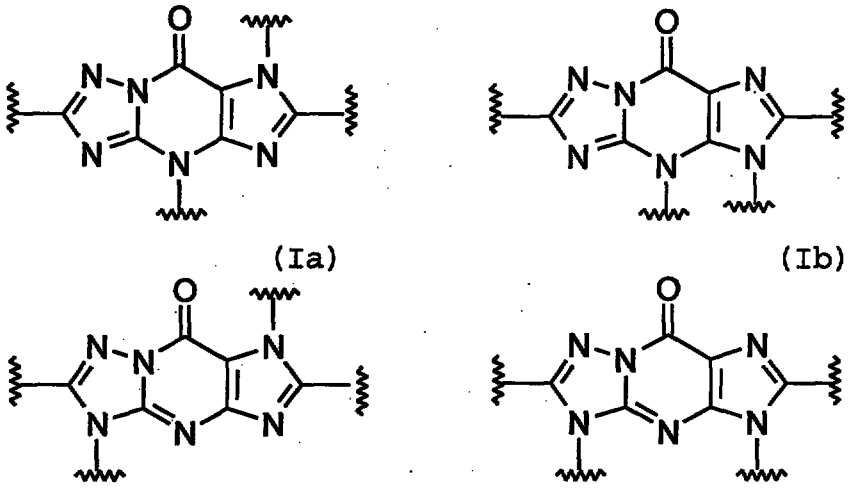
R^4 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, n-pentyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, cyclohexyl-methyl, 2-phenylethyl, N-morpholinomethyl, N-pyrrolylmethyl, (3-pyridyl)-$NH-CH_2-$, Ph-$COO-CH_2-$, 3-pyridyl-$COO-CH_2-$, Ph-$O-CH_2-$, (4-MeO-Ph)-$O-CH_2-$, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-NMe_2$, -COOMe or -COOH, optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures

This Sheet Has Been Replaced

thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

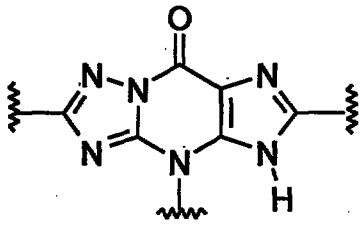
In addition, the invention relates to a new category of compounds which contain basic structures of general formulae (Ia) to (Id).



(Ia) (Ib)

(Ic) (Id)

Preferred compounds are derivatives of general formula



which have a substituent in positions 2, 4 and 6.

If required, the compounds of general formulae (Ia) to (Id) may be converted into the salts thereof, particularly, for pharmaceutical use, into the physiologically acceptable salts thereof with an inorganic or organic acid. Suitable acids for this purpose include hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid,

This Sheet Has Been Replaced

tartaric acid or maleic acid. Moreover, mixtures of these acids may be used.

The alkyl groups meant here (including those which are components of other groups) are branched and unbranched alkyl groups having 1 to 10 carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms, such as: methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, sec.-butyl, tert.-butyl, pentyl, iso-pentyl, hexyl, heptyl and octyl.

Unless otherwise specified, substituted alkyl groups (including those which are components of other groups) may, for example, carry one or more of the following substituents: halogen, hydroxy, mercapto, C_{1-6}-alkyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano, nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C_{1-6}-alkyl, -S-C_{1-6}-alkyl.

Alkenyl groups (including those which are components of other groups) are the branched and unbranched alkenyl groups with 2 to 10 carbon atoms, preferably 2 to 3 carbon atoms, provided that they have at least one double bond, e.g. the alkyl groups mentioned above provided that they have at least one double bond, such as for example vinyl (provided that no unstable enamines or enolethers are formed), propenyl, iso-propenyl, butenyl, pentenyl and hexenyl.

Unless otherwise specified, substituted alkenyl groups, (including those which are components of other groups), may for example carry one or more of the following substituents: halogen, hydroxy, mercapto, C_{1-6}-alkyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano, nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C_{1-6}-alkyl, -S-C_{1-6}-alkyl.

The term alkynyl groups (including those which are components of other groups) refers to alkynyl groups having 2 to 10 carbon atoms provided that they have at

This Sheet Has Been Replaced



least one triple bond, e.g. ethynyl, propargyl, butynyl, pentynyl and hexynyl.

Unless otherwise specified, substituted alkynyl groups, (including those which are components of other groups), may for example carry one or more of the following substituents: halogen, hydroxy, mercapto, C_{1-6}-alkyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano, nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C_{1-6}-alkyl, -S-C_{1-6}-alkyl.

Examples of cycloalkyl groups having 3 to 6 carbon atoms include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl, which may also be substituted by branched or unbranched C_{1-4}-alkyl, hydroxy and/or halogen or as hereinbefore defined. The term halogen generally refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The word aryl denotes an aromatic ring system having 6 to 10 carbon atoms which, unless otherwise specified, may carry one or more of the following substituents, for example: C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkyloxy, halogen, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3, cyano, nitro, -CHO, -COOH, -COO-C_{1-6}-alkyl, -S-C_{1-6}-alkyl. The preferred aryl group is phenyl.

Examples of N-linked cyclic groups of general formula NR^8R^9 are as follows: pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, 2-methylpyrrolidine, 3-methylpyrrolidine, piperidine, piperazine, N-methylpiperazine, N-ethylpiperazine, N-(n-propyl)-piperazine, N-benzylpiperazine, morpholine, thiomorpholine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, preferably morpholine, N-benzylpiperazine, piperazine and piperidine, wherein the above-mentioned heterocycles may also be substituted by C_{1-4}-alkyl, preferably methyl, or may be substituted as in the definitions.

This Sheet Has Been Replaced

Examples of C-linked 5- or 6-membered heterocyclic rings which may contain nitrogen, oxygen or sulphur as heteroatoms include, for example, furan, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 2-hydroxymethylfuran, tetrahydrofuranone, γ-butyrolactone, α-pyran, γ-pyran, dioxolane, tetrahydropyran, dioxane, thiophene, dihydrothiophene, thiolane, dithiolane, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, tetrazole, pyridine, piperidine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, triazine, tetrazine, morpholine, thiomorpholine, oxazole, isoxazole, oxazine, thiazole, isothiazole, thiadiazole, oxadiazole and pyrazolidine, whilst the heterocycle may be substituted as in the definitions.

"=O" means an oxygen atom linked by a double bond.

The compounds according to the invention have an affinity for adenosine receptors and thus constitute a new category of adenosine antagonists. In general, adenosine antagonists may exhibit a therapeutically useful activity in cases where diseases or pathological situations are connected with the activation of adenosine receptors.

Adenosine is an endogenous neuromodulator with predominantly inhibitory effects on the CNS, heart, kidneys and other organs. The effects of adenosine are mediated through at least three receptor subtypes: adenosine A_1, A_2 and A_3 receptors.

In the CNS, adenosine develops inhibitory effects predominantly by activating A_1 receptors: presynaptically by inhibiting synaptic transmission (inhibiting the release of neurotransmitters such as acetylcholine, dopamine, noradrenalin, serotonin, glutamate, etc.), and postsynaptically by inhibiting neuronal activity.

This Sheet Has Been Replaced



A_1 antagonists cancel out the inhibitory effects of adenosine and promote neuronal transmission and neuronal activity.

A_1 antagonists are therefore of great interest in the treatment of degenerative diseases of the central nervous system such as senile dementia of the Alzheimer's type and age-associated disorders of memory and learning performance.

The disease includes, in addition to forgetfulness in its mild form and total helplessness and absolute dependence on care in the most severe form, a range of other accompanying systems such as sleep disorders, motor-coordination disorders up to the clinical picture of Parkinson's disease as well as increased lability affect and depressive symptoms. The disease is progressive and can result in death. Therapy up till now has been unsatisfactory. Hitherto, there has been a complete absence of specific therapeutic agents. Attempts at therapy with acetylcholinesterase inhibitors exhibit some effect in a small proportion of patients but are connected with a high level of side effects.

The pathophysiology of Alzheimer's disease and SDAT is characterised by a severe impairment of the cholinergic system, but other transmitter systems are also affected. As a result of the loss of presynaptic cholinergic and other neurons and the resulting lack of provision of neurotransmitters, neuronal transmission and neuronal activity is significantly reduced in the areas of the brain essential for learning and memory.

Selective adenosine A_1 receptor antagonists promote neuronal transmission by increased provision of neurotransmitters, they increase the excitability of

This Sheet Has Been Replaced



postsynaptic neurons and can thus counteract the symptoms of the disease.

The high receptor affinity and selectivity of some of the compounds claimed should make it possible to treat Alzheimer's disease and SDAT with low doses, so that hardly any side effects can be expected which cannot be attributed to the blockade of A_1 receptors.

Another indication for centrally acting adenosine A_1 antagonists is depression. The therapeutic success of antidepressant substances appears to be connected to the regulation of A_1 receptors. A_1 antagonists may lead to the regulation of adenosine A_1 receptors and thus present a new therapeutic approach to the treatment of depressive patients.

Other fields of use particularly for A_2-selective adenosine antagonists are neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and also migraine. Adenosine inhibits the release of dopamine from central synaptic nerve endings by interaction with dopamine-D_2 receptors. A_2 antagonists increase the release and availability of dopamine and thus offer a new therapeutic principle for treating Parkinson's disease.

In migraine, vasodilation of cerebral blood vessels mediated by A_2 receptors appears to be involved. Selective A_2 antagonists inhibit vasodilation and may thus be useful in treating migraine.

Adenosine antagonists may also be used in the treatment of peripheral indications.

For example, the activation of A_1 receptors in the lungs may lead to bronchoconstriction. Selective adenosine A_1 antagonists relax the smooth muscle of the trachea, cause

This Sheet Has Been Replaced



bronchodilation and may thus be useful as antiasthmatic agents.

By activating A_2 receptors, adenosine may also lead, under certain circumstances, to respiratory depression and stoppage of breathing. A_2 antagonists cause respiratory stimulation. For example, adenosine antagonists (theophyllin) are used for treating respiratory distress and for preventing "sudden infant death" in premature babies.

Important fields of therapy for adenosine antagonists are also cardiovascular diseases and kidney diseases.

In the heart, adenosine causes inhibition of electrical and contractile activity by activating A_1 receptors. In conjunction with coronary vasodilation mediated by A_2 receptors, adenosine has a negative chronotropic, ionotropic, dromotropic, bathmotropic and bradycardiac effect and lowers the minute output.

Adenosine A_1 receptor antagonists are able to prevent damage to the heart and lungs caused by ischaemia and subsequent reperfusion. Consequently, adenosine antagonists may be used for the prevention and early treatment of damage to the heart caused by ischaemic reperfusion, e.g. after coronary bypass surgery, heart transplants, angioplasty or thrombolytic treatment of the heart and similar interventions. The same is true of the lungs.

In the kidneys, the activation of A_1 receptors causes vasoconstriction of afferent arterioles and, consequently, a fall in renal blood flow and glomerular filtration. A_1 antagonists act as powerful potassium-saving diuretics on the kidneys and can thus be used for kidney protection and

This Sheet Has Been Replaced

for the treatment of oedema, renal insufficiency and acute renal failure.

Because of the adenosine antagonism on the heart and the diuretic activity, A_1 antagonists may be used to therapeutic effect for various cardiovascular diseases, such as cardiac insufficiency, arrhythmias (bradyarrhythmias) associated with hypoxia or ischaemia, conduction disorders, hypertension, ascites in liver failure (hepato-renal syndrome) and as an analgesic in circulatory disorders.

Surprisingly, some of the compounds according to the invention display an affinity for the A_3-adenosine receptor. A_3 antagonists inhibit the degranulation of mast cells caused by activation of the A_3 receptor and are therefore therapeutically useful in all diseases and pathological situations connected with mast cell degranulation; e.g. as anti-inflammatory substances in hypersensitivity reactions such as asthma, allergic rhinitis, urticaria, in myocardial reperfusion injury, scleroderma, arthritis, autoimmune diseases, inflammatory bowel diseases, and the like. Cystic fibrosis - also known as mucoviscidosis - is a congenital metabolic disorder caused by a genetic defect on a certain chromosome. As a result of increased production and increased viscosity of the secretions of the mucous glands in the bronchi, there may be severe complications in the airways. Early investigations have shown that A_1 antagonists increase the efflux of chloride ions, e.g. in CF PAC cells. On the basis of these findings it is to be expected that the compounds according to the invention will regulate the disrupted electrolyte bands of the cells and alleviate the symptoms of the disease in patients suffering from cystic fibrosis (mucovicidosis).

This Sheet Has Been Replaced

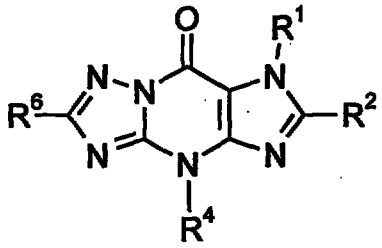
The A_1 receptor binding values obtained have been determined analogously with Ensinger et al. in "Cloning and functional characterisation of human A_1 adenosine receptor - Biochemical and Biophysical Communications, Vo.187, No. 2, 919-926, 1992" and are assembled in Table 20.

The A_3 receptor binding values assembled in Table 21 were determined analogously to Salvatore et al. "Molecular cloning and characterization of the human A_3-adenosine receptor" (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10365-10369, 1993).

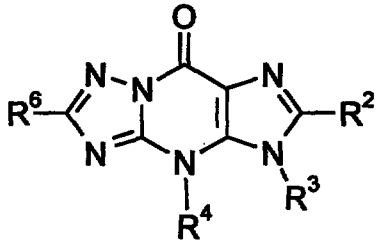
The new compounds of general formula (Ia) to (Id) may be administered orally, transdermally, by inhalation or parenterally. The compounds according to the invention are present as active ingredients in conventional preparations, e.g. in compositions consisting essentially of an inert pharmaceutical carrier and an effective dose of the active substance, such as for example plain or coated tablets, capsules, lozenges, powders, solutions, suspensions, emulsions, syrups, suppositories, transdermal systems, etc. An effective dose of the compounds according to the invention is between 1 and 100, preferably between 1 and 50, most preferably between 5 and 30 mg/dose for oral use, between 0.001 and 50, preferably between 0.1 and 10 mg/dose for intravenous or intramuscular use. According to the invention, solutions containing 0.01 to 1.0, preferably 0.1 to 0.5% active substance are suitable for inhalation. It is preferable to use powders for administration by inhalation. It is also possible to use the compounds according to the invention as a solution for infusion, preferably in physiological saline or nutrient saline solution.

This Sheet Has Been Replaced

The compounds according to the invention may be prepared by the following methods. In order to synthesise the two isomers



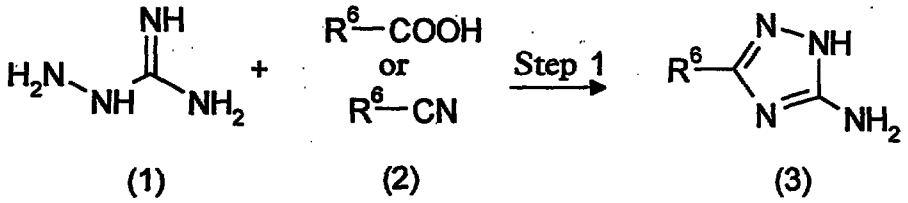
(Ia)



(Ib)

of general formula (Ia) and (Ib), wherein the substituents are as hereinbefore defined, the following procedure is used.

In a first step, aminoguanidine (1) is reacted with a carboxylic acid derivative of general formula (2) to obtain a triazole of general formula (3) (diagram 1). This reaction may be carried out in accordance with the procedures published in J. Chem. Soc. 1929, 816; J. Org. Chem 1926, 1729 or Org. Synthesis 26, 11.

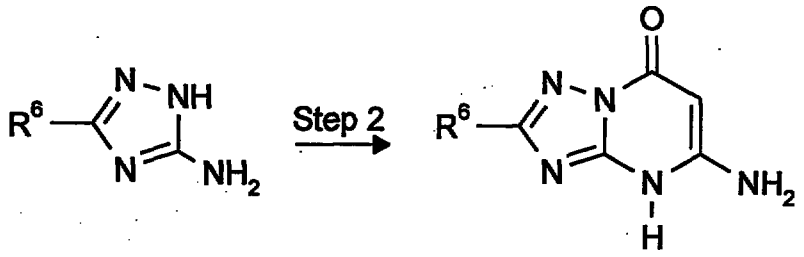


(1) (2) (3)

Diagram 1:

Then, in a second step, the triazole of general formula (3) is reacted with alkylcyanoacetate in a cyclising reaction under alkaline conditions to obtain a triazolopyrimidine of general formula (4) (Diagram 2).

This Sheet Has Been Replaced



(3) (4)

Diagram 2:

The base may be an alkali or alkaline earth metal alkoxide, e.g. of methanol, ethanol, isopropanol, n-, sec- or tert.-butyl alcohol. Suitable alkali and alkaline earth metals include for example lithium, sodium, potassium, magnesium and calcium. Sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide and potassium tert.-butoxide are particularly preferred as the base. Furthermore, alkali or alkaline earth metal hydrides may be used as bases. The hydrides of sodium, lithium, potassium, magnesium and calcium are preferred. Suitable inert solvents are dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride and tetrahydrofuran. Additionally, alkali or alkaline earth metal hydroxides of lithium, sodium, potassium, magnesium and calcium may also be used, but preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and calcium hydroxide in alcoholic or aqueous solution.

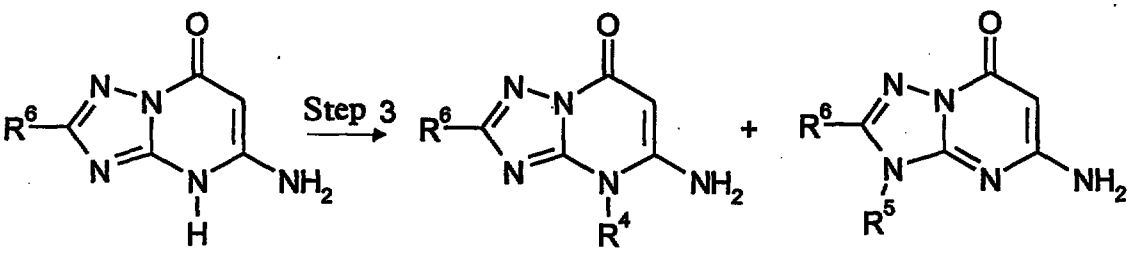
In addition to the alkylcyanoacetates, cyanoacetic acid may also be used. The mixture thus obtained is stirred at ambient temperature for 0.5 to 4 hours, preferably 1 to 2 hours and then mixed with a compound of general formula (3) and stirred for 2 to 12, preferably 4 to 6 hours, preferably at reflux temperature. The reaction mixture is then mixed with water at ambient temperature and acidified, after which the solid is filtered off, washed and dried. Examples of suitable acids are formic acid,

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

acetic acid or inorganic acids such as hydrochloric or sulphuric acid.

In a third step, the groups R^4 and R^5 are introduced into the triazolopyrimidine of general formula (4) and the compounds of general formulae (5) and (12) are obtained (Diagram 3).



(4) (5) (12)

Diagram 3:

For this, a compound of general formula (4) is dissolved in 5 to 40 times, preferably 10 to 20 times the amount of a polar solvent, such as dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride or tetrahydrofuran, preferably dimethylformamide, and most preferably anhydrous, possibly absolute dimethylformamide. The resulting solution is combined with a base and a corresponding alkylating agent. Suitable bases include the alkali or alkaline earth metal carbonates of lithium, sodium, potassium and calcium such as sodium carbonate, lithium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate and preferably potassium carbonate. Moreover, the hydrogen carbonates of lithium, sodium and potassium may be used. It is also possible to use the alkali or alkaline earth metal hydroxides of lithium, sodium, potassium, magnesium or calcium, preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and calcium hydroxide in alcohols or water. Other bases which may be considered are the alkoxides of the alkali and alkaline earth metals already mentioned in step (2).

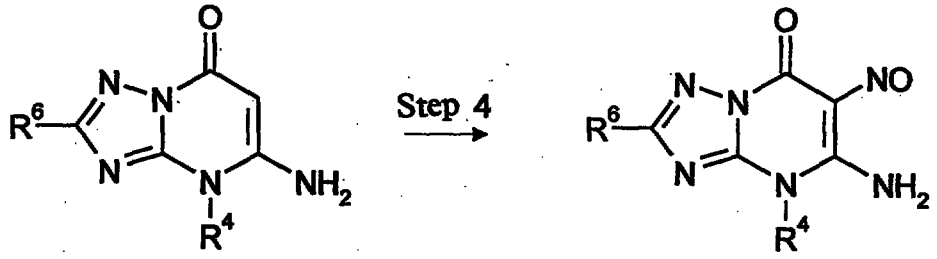
Furthermore, the above-mentioned alkali and alkaline earth metal hydrides may be used, preferably in inert solvents such as dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride, ethers, tetrahydrofuran and toluene. Suitable alkylating agents include alkyl halides, such as alkyl chloride, alkyl bromide, especially alkyl iodide and alkyl tosylates, mesylates, triflates and dialkylsulphates. The alkyl groups of the alkylating agents correspond to the definitions for R^4 and R^5 given hereinbefore. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 0.5 to 4 days, preferably 1 to 2 days and evaporated to dryness. The product can be worked up, on the one hand, by stirring the residue with water and a solvent, e.g. a halogenated solvent such as carbon tetrachloride, methylene chloride, preferably methylene chloride, whereupon the compound of general formula (5) can be isolated as a solid by filtering. The compound of general formula (12) can be obtained from the filtrate by removing the solvent. Moreover, in the event that no solid is obtained, in order to isolate the compound of general formula (12) from the filtrate, the phases of the filtrate may be separated, the aqueous solution may be extracted with an halogenated solvent, preferably methylene chloride, and the combined organic phases may be dried and worked up. The compounds of general formulae (5) and (12) are obtained by chromatographic purification of the residue (Diagram 3).

By nitrosing a compound of general formula (5), a compound of general formula (6) is obtained in the fourth step (Diagram 4).

This Sheet Has Been Replaced



This Sheet Has Been Replaced



(5) (6)

Diagram 4:

According to the invention, there are two alternative processes which may be used.

Step 4, alternative A:

A compound of general formula (5) is dissolved or suspended in a polar solvent, the polar solvent possibly consisting of any of the above-mentioned solvents and dimethylacetamide or an alcohol, e.g. methanol, ethanol, propanol, isopropanol and butanol. Dimethylformamide is particularly preferred. It is advisable to use the chosen solvent as an anhydrous, optionally absolute solvent. The mixture thus obtained is cooled to below 0°C, preferably -5°C. A nitrosing agent, e.g. an alkyl nitrite such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec.-butyl, tert.-butyl and pentyl nitrite, but preferably isoamyl nitrite, is added to this mixture, whilst the temperature should not rise above 0°C. The mixture is stirred at this temperature for 2 to 48, preferably 4 to 24, most preferably 8 to 12 hours. Then stirring is continued at ambient temperature if required to finish off the reaction. The solvent is eliminated *in vacuo*, the residue is filtered with a solvent, e.g. diethylether, washed with water and the residue thus obtained is dried (*in vacuo*).

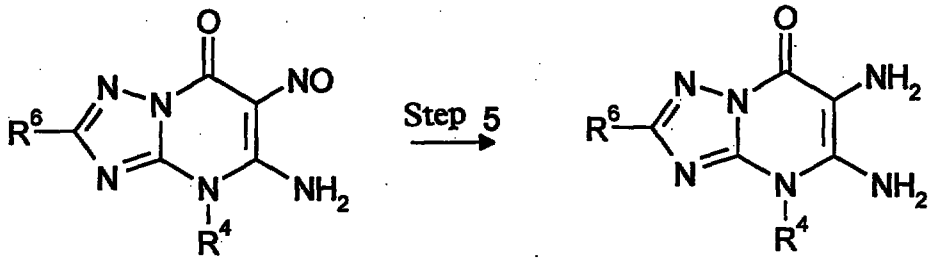
Step 4, alternative B:

A compound of general formula (5) is mixed with an aqueous acid, the acid being an organic acid, formic acid, acetic acid, propionic acid, preferably acetic acid or an

This Sheet Has Been Replaced

inorganic acid, e.g. hydrochloric acid or dilute sulphuric acid, preferably hydrochloric acid and mixtures thereof. The mixture is heated to 30 to 100, preferably 50 to 80, most preferably 70°C and mixed with a nitrosing agent, preferably sodium nitrite, most preferably sodium nitrite in water and kept at the above temperature for 0.5 to 2 hours, preferably 1 hour, and then kept for 0.5 to 2 hours, preferably 1 hour, at 0 to 20, preferably 5 to 15, most preferably 10°C. The product is filtered, the residue is washed and dried *in vacuo*.

In the fifth step the nitroso compound (6) is reduced to form a diamine derivative of general formula (7) (Diagram 5)



(6) (7)

Diagram 5:

The following alternative methods may be used for this purpose.

Step 5, alternative A:
The nitroso compound (6) is suspended in water with stirring and combined with a suitable reducing agent. Suitable reducing agents are dithionite in acid or alkaline solution. Also ammonium sulphite, lithium, sodium or potassium hydrogen sulphite, triethylphosphite, triphenylphosphine or lithium aluminium hydride can be used. Moreover, the nitroso group may be catalytically hydrogenated using transition metal catalysts based on palladium, platinum, nickel or rhodium or by transfer

hydrogenation, e.g. with cyclohexane or ammonium formate as the hydrogen source. However, it is preferable to use sodium dithionite. Apart from the aqueous ammonia solution which is preferably used, alkali or alkaline earth metal hydroxide solutions, e.g. lithium, sodium, potassium hydroxide or magnesium, calcium and barium hydroxide solutions, but preferably the dilute solutions, may be used as bases. Furthermore, the methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, isobutyl, tert.-butyl and n-butyl alkoxides of the above-mentioned alkali and alkaline earth metals may be used. This suspension is heated to 20 to 100°C, preferably 50 to 90°C, most preferably 60 to 80°C and mixed with an acid, preferably at the beginning, but most preferably within the first 30 minutes. Possible acids are inorganic acids, hydrochloric and sulphuric acid and organic acids such as formic acid and acetic acid and mixtures thereof, sulphuric acid being preferred whilst 50% sulphuric acid is particularly preferred. The resulting mixture is refluxed until the reaction is complete. On cooling, the product is precipitated as a hemisulphate. Moreover, the product can be precipitated by neutralising with an aqueous base, e.g. lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide solution, most preferably 30% by weight sodium hydroxide solution by neutralising and then filtered off as a free base.

Step 5, alternative B:

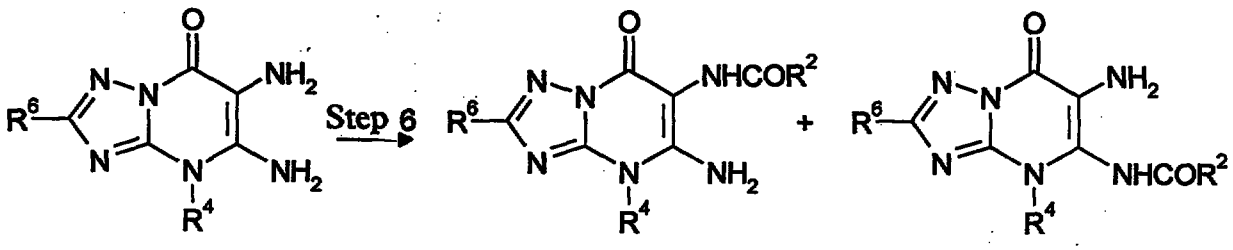
The nitroso compound (6) is added to a mixture of aqueous base and an alcohol, with stirring. Then, after the nitroso compound has been dissolved or suspended, the reducing agent is added, preferably in solution. Possible reducing agents are those mentioned in Method A, an aqueous solution of sodium dithionite being particularly preferred. Then the mixture is stirred at ambient temperature for 0.5 to 6, preferably 1 to 4, most

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

preferably 1.5 to 3 hours. The product precipitated is isolated by filtering.

In the sixth step, the isomeric compounds (8) are prepared from the diamines of general formula (7) (Diagram 6).



(7) (8)

Diagram 6:

For this, the amino compound of general formula (7) is suspended in an organic solvent and mixed with an organic base. After the mixture has been kept at ambient temperature for 40 to 60 minutes, preferably 20 to 50 minutes, most preferably 25 to 45 minutes, the mixture is cooled to 0 to 15°C, preferably 5 to 10°C and combined with a carboxylic acid derivative wherein the group R^2 is as hereinbefore defined. Suitable organic solvents are dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride, toluene and tetrahydrofuran, of which dimethylformamide is preferred and anhydrous, optionally absolute dimethylformamide is particularly preferred. Suitable organic bases are dimethylaminopyridine, pyridine, tert.-amines, such as trimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, DBU (diazabicycloundecene) or one of the inorganic bases mentioned earlier, particularly alkali or alkaline earth metal carbonates or hydrogen carbonates. However, dimethylaminopyridine is particularly suitable as the base. Carboxylic acid derivatives which may be used according to the invention are the carboxylic acid halides, preferably carboxylic acid chlorides or carboxylic acids if they are suitably

activated. This may be done, for example, by reacting with chloroformic acid esters, carbonyldiimidazole, carbodiimides, such as dicyclohexylcarbodiimide, EDAC, or benzotriazoles, such as HOBt (1-hydroxy-1-H-benzotriazole) and TBTU. Similarly, the corresponding aldehyde may also be used instead of the carboxylic acid derivative and the intermediate product may be oxidised with iron(II)chloride, azodicarboxylic acid esters and other oxidising agents. The mixture is then stirred at ambient temperature for 0.5 to 4 hours, preferably 1 to 3 hours, most preferably 2 hours, at 5 to 20°C, preferably 7 to 15°C, most preferably 10°C and overnight at ambient temperature and the solvent is then eliminated *in vacuo*. The residue is taken up in water, the solid is filtered off, washed and optionally purified by recrystallisation or chromatography, preferably column chromatography.

In the seventh step, a compound of general formula (6), (7) or (8) is cyclised to form the compound of general formula (9) in accordance with methods A to C (Diagram 7).

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

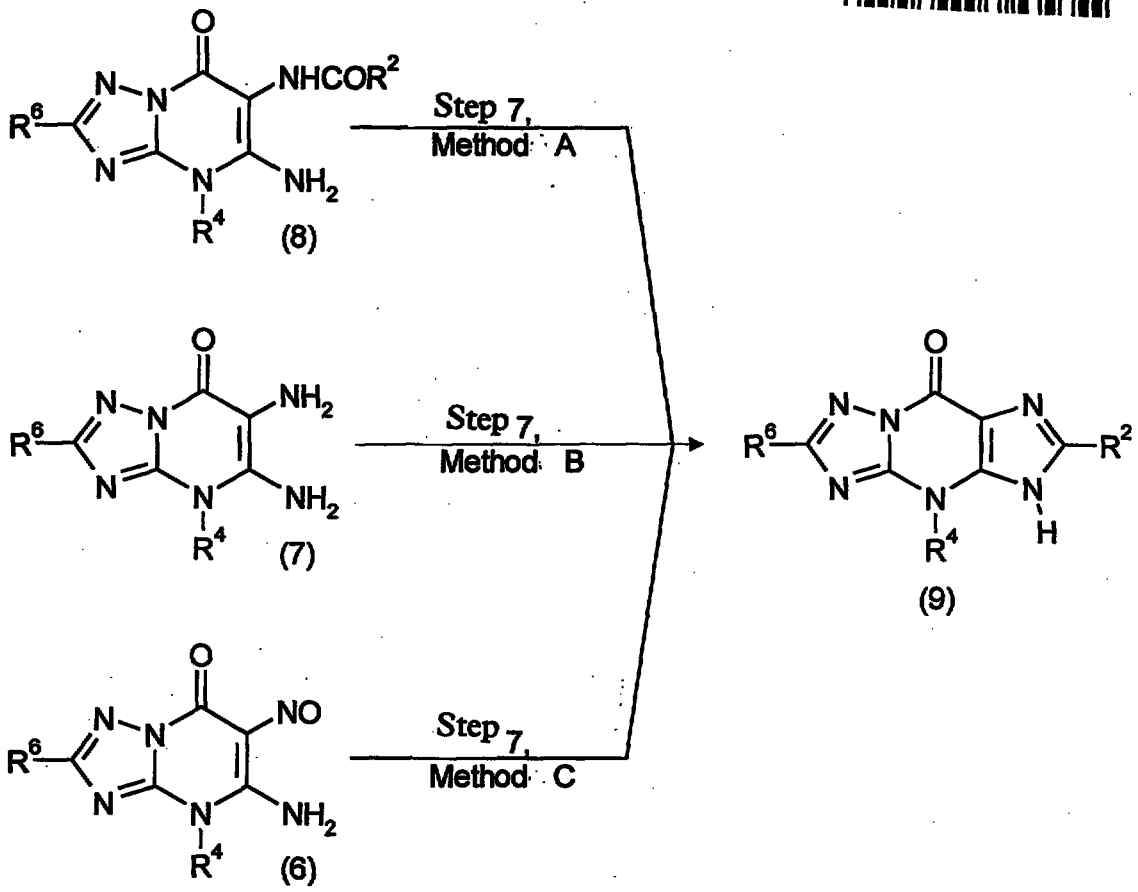


Diagram 7:

Step 7, Method A:

A compound of general formula (8) is suspended in an alcohol and refluxed with a base for 24 hours. After cooling, the mixture is made alkaline, the solid is filtered off and dried. If desired, the product is purified by recrystallisation or chromatography, preferably column chromatography. Bases which may be used here include the alkali metal and alkaline earth metal hydroxides, e.g. the hydroxides of lithium, sodium, potassium, calcium and barium and mixtures thereof in the form of aqueous solutions or optionally in admixture with an alcohol and/or with a water-miscible ether. Suitable alcohols are methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol and tert.-butanol. Suitable ethers include, in particular, cyclic ethers, e.g. tetrahydrofuran and dioxane. By analogous methods, cyclisation may also be

This Sheet Has Been Replaced

carried out with inorganic acid chlorides such as thionyl chloride, phosphorusoxychloride or phosphorus pentachloride and with polyphosphoric acid.

Another analogous method consists of reacting the carboxylic acid amide under acid conditions with inorganic acid/methanol, preferably hydrochloric acid/methanol or under basic conditions with alkali metal/methanol, preferably sodium/methanol and then carrying out thermal cyclisation.

Step 7, Method B:

In another process it is possible to prepare the compound (9) wherein R^2 is hydrogen starting from the diamine (7). To do this, (7) is stirred with an equimolar amount, preferably with an excess of formamide for 0.5 to 3 hours, preferably 1 to 2 hours, most preferably 1.5 hours at 50 to 250°C, preferably 100 to 225°C, most preferably 180 - 200°C. The formamide remaining is distilled off *in vacuo* and the residue is taken up in water. The solid thus obtained is filtered off, washed with water and the resulting product is purified optionally by recrystallisation or chromatography, preferably column chromatography.

Step 7, Method C:

Moreover, the compound of general formula (9) may be obtained directly from the nitroso compound of general formula (6) if R^2 denotes a group NR^8R^9, wherein R^8 and R^9 are as hereinbefore defined. To a solution of the desired N-formylamine in diglyme, phosphorusoxychloride is added at -10 to +20°C, preferably -5 to +5°C, most preferably 0°C. Then the mixture is stirred in an ice bath and the nitroso compound (6) is added. The mixture is stirred for 15 to 120 minutes, preferably 30 to 80 minutes, most preferably 40 to 60 minutes, at 30 to 120°C, preferably 50 to 100°C, most preferably 70 to 80°C and then added to ice

This Sheet Has Been Replaced

water. The solid product is filtered off, washed and dried and optionally purified by recrystallisation or purified by chromatography, preferably column chromatography.

The compounds of general formula (Ia) and (Ib) may be obtained in an eighth step from the compound of general formula (9) (Diagram 8).

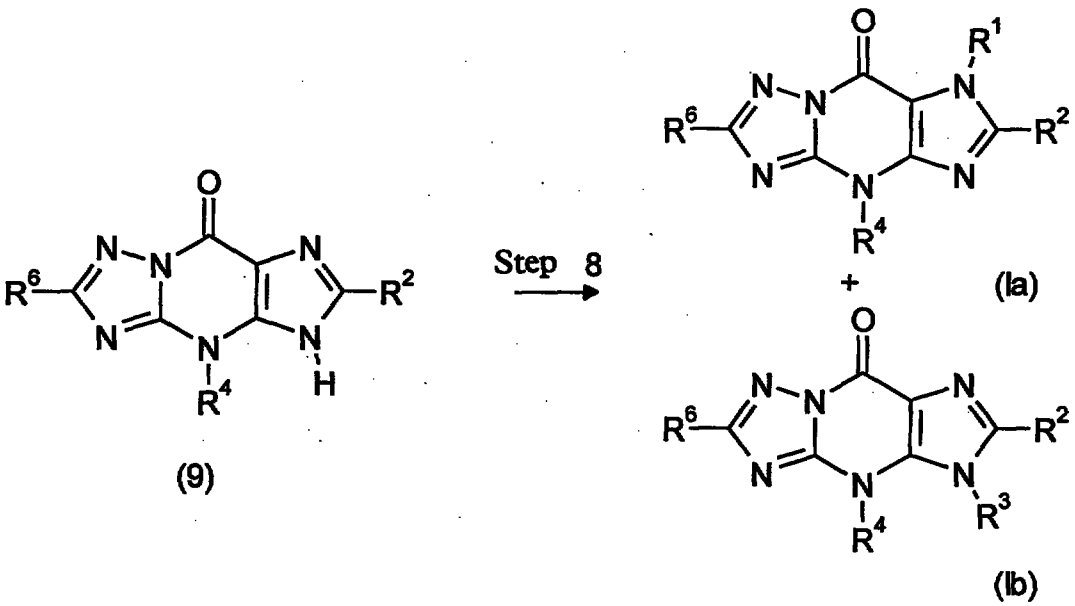


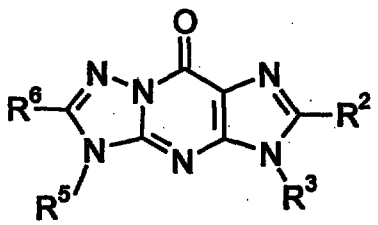
Diagram 8:

For this, the starting compound is taken up in an organic solvent and reacted with a base and a suitable alkylating agent. The reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature. If required, the reaction may also be carried out at elevated temperature. The duration of the reaction may be up to one week under certain circumstances. When the reaction has ended the mixture is evaporated to dryness. The residue is taken up in an aqueous alkaline solution, whilst the base may be lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide and most preferably 2N sodium hydroxide solution. The solution is then washed with a non-polar organic solvent such as benzene, toluene or xylene, preferably toluene and adjusted to a pH of 6. The solid precipitated is filtered off and optionally purified

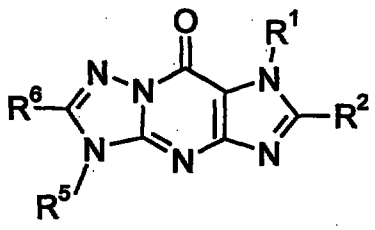
by chromatography, preferably column chromatography. In this way, both the dialkylation products and the monoalkylation products of the compounds of general formula (Ia) and (Ib) may be prepared and isolated.

Suitable organic solvents for the alkylation include inert solvents such as dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride, alkylether, preferably diethylether, tetrahydrofuran, benzene, toluene, xylene and particularly dimethylformamide. Suitable bases include carbonates such as lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate and hydrogen carbonates of the above-mentioned alkali metals and alkaline earth metals as well as the hydroxides and alkoxides thereof. The alkoxides of the above-mentioned alkali and alkaline earth metals with methanol, isopropanol and tert.-butanol are preferred, sodium ethoxide being particularly preferred. In the case of the carbonates, hydrogen carbonates, alkoxides and hydroxides, it may be advantageous to use alcohol or water as solvent. Other bases which may be used for alkylation are sodium hydride, potassium hydride, lithium hydride and calcium hydride in the above-mentioned inert solvents. Moreover, suitable alkylating agents are hydrocarbon halides such as alkyl chlorides, alkyl bromides and alkyl iodides as well as hydrocarbon or alkyl tosylates, -mesylates and -triflates and the alkyl sulphates, alkyl iodides being preferred.

The invention further relates to a process for preparing compounds of general formula (Id) and (Ic)



(Id)



(Ic)

This Sheet Has Been Replaced

Starting from a compound of general formula (12) a compound of general formula (13) may be obtained (Diagram 9) in accordance with the reaction of (5) to obtain (6) described hereinbefore (cf. Diagram 4, Step 4).

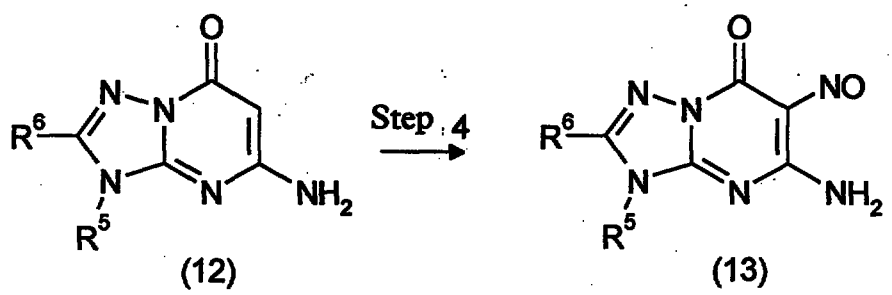


Diagram 9:

This may be converted in accordance with the method of Step 5 (cf. Diagram 5) into a compound of general formula (14) (Diagram 10).

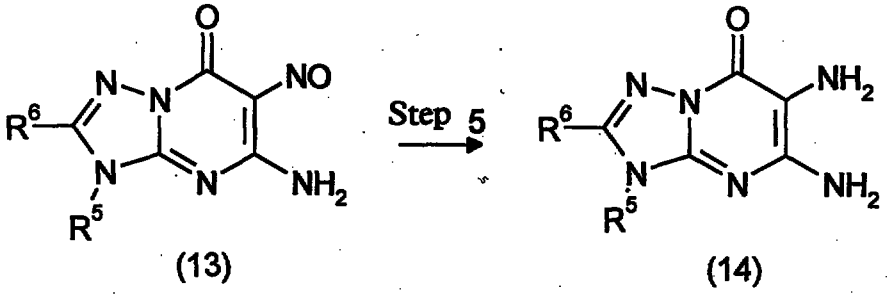


Diagram 10:

In accordance with the alternative methods described hereinbefore for reacting compound (7) to obtain compound (8) (cf. Diagram 6, Step 6) the compounds of general formula (14) may be converted into the compounds of general formula (15) (Diagram 11).

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

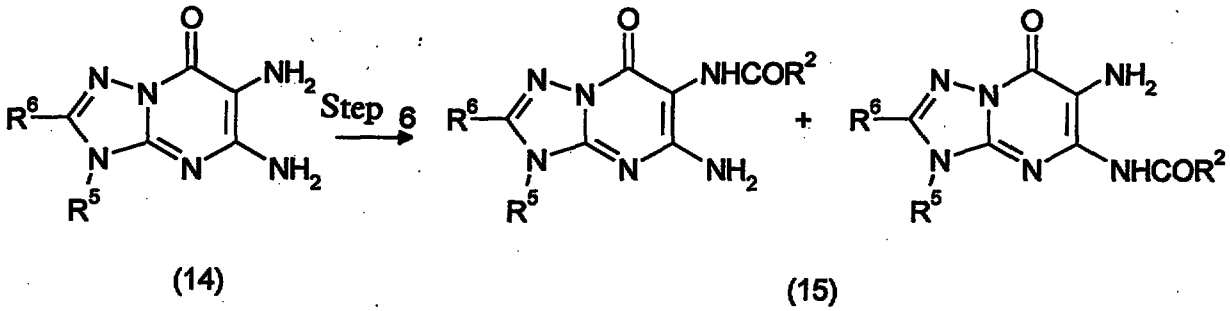


Diagram 11:

From this, the compounds of general formula (16) may be obtained (Diagram 12) in Step 7 in accordance with the alternative reactions of cyclisation described above (cf. Diagram 7).

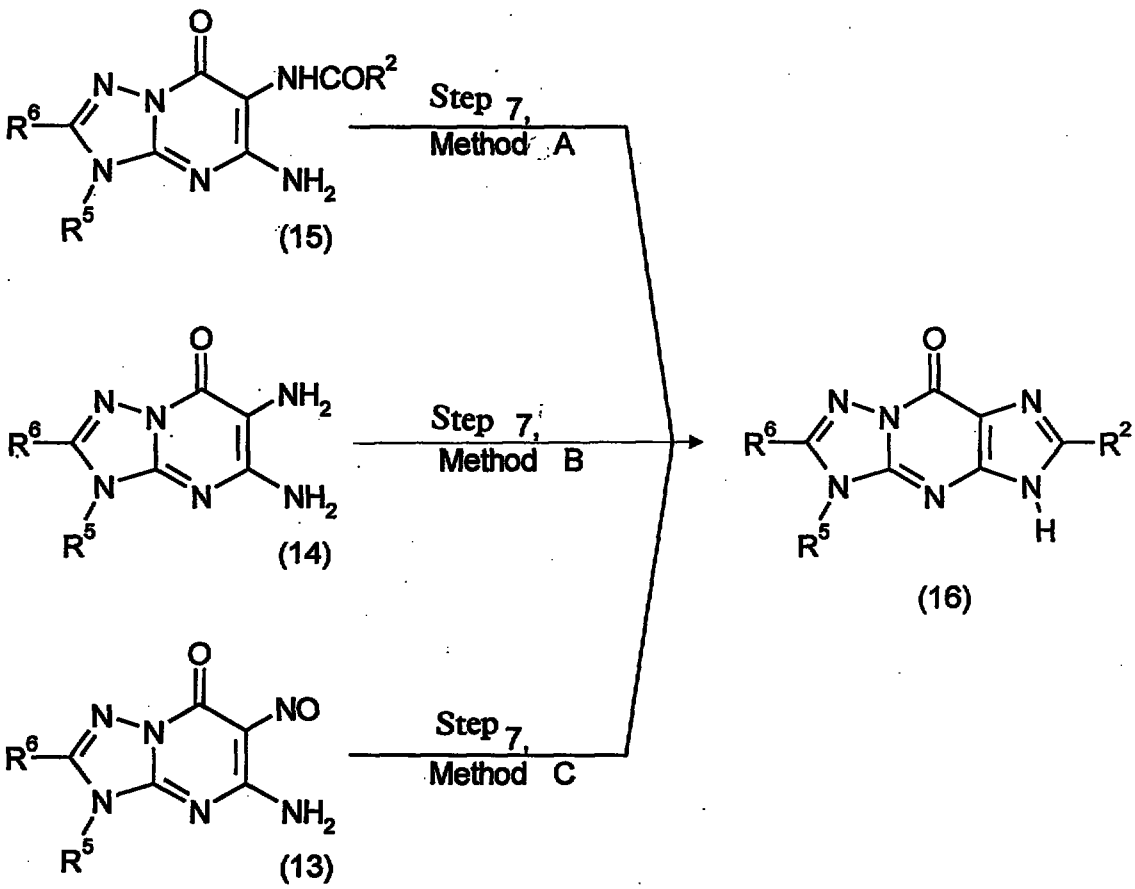


Diagram 12:

From these, the compounds of general formulae (Ic) and (Id) may be obtained by the alkylation reactions described

This Sheet Has Been Replaced

in Steps 3 and 8 and may then be isolated if required by suitable methods of purification or separation, e.g. crystallisation or column chromatography (Diagram 13).

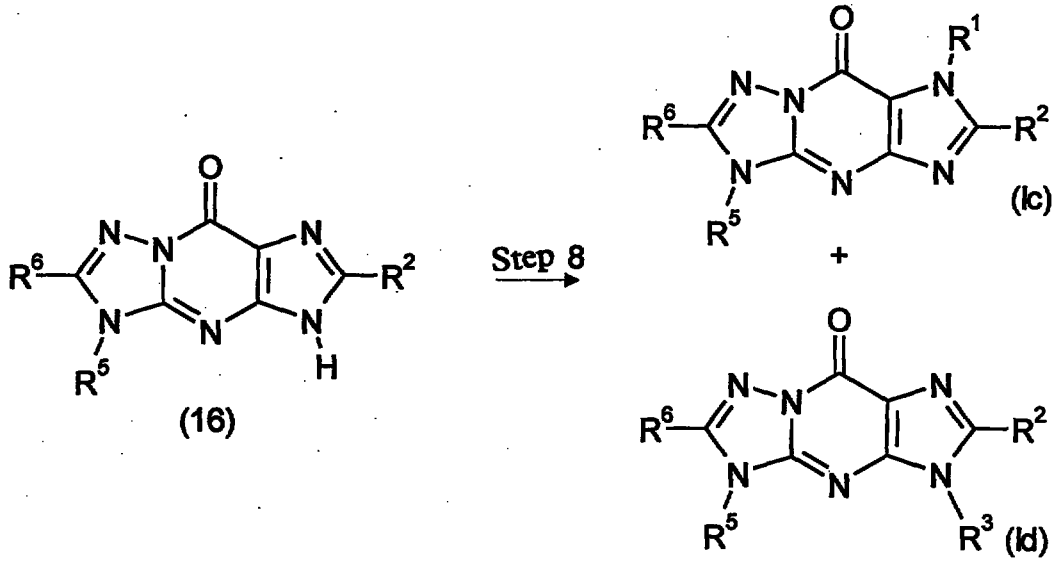


Diagram 13:

By introducing suitably substituted groups R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 or R^6, the triazolopurines (Ia), (Ib), (Ic) and (Id) which may be prepared by the methods described above can be further functionalised using generally known methods. If desired, suitable protecting groups may be used. Diagram 14 which follows illustrates, by way of example, possible modifications to the group R^6 of the compounds (Ib) which may arise according to the invention.

The reactions outlined by way of example in Diagram 14 lead to reactive triazolopurines which may be used as starting compounds for further structural variations (esterifications, alkylations, substitutions etc.). According to the invention, all the groups R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 or R^6 may be functionalised. These modifications are not restricted to compounds of general formula (Ib) but may also be transferred to the triazolopurines of general formulae (Ia), (Ic) and (Id). Diagram 14 serves as an explanation by way of example of possible structural variations of the triazolopurines (Ia), (Ib), (Ic) and

(Id), without restricting the invention to the reaction sequences shown.

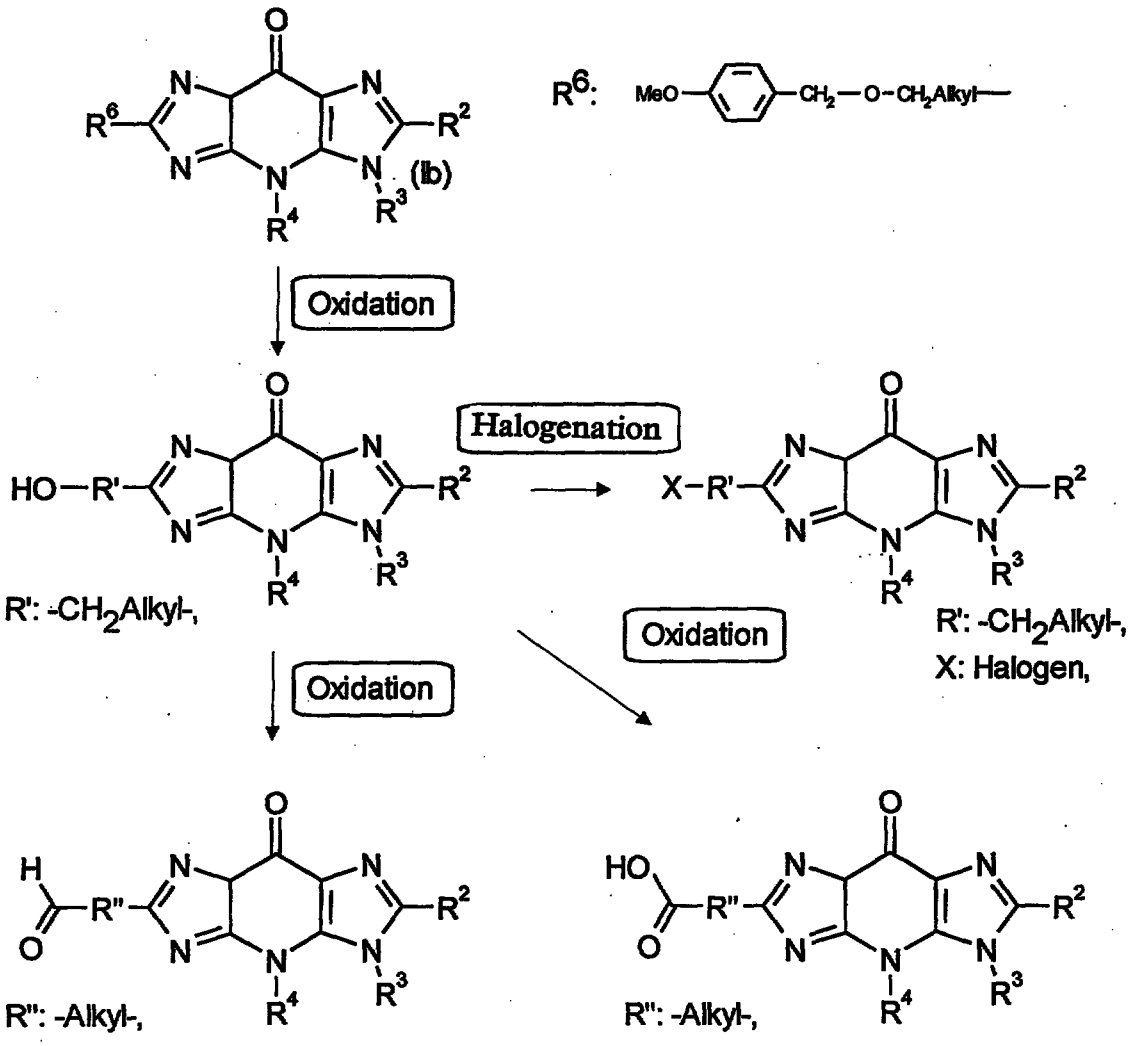


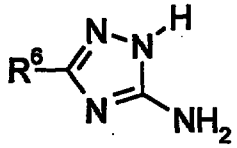
Diagram 14:

The present invention is explained more fully by means of descriptions of synthesis of triazolopurines given by way of example. These Examples serve as an illustration without restricting the invention to their scope.

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

Step 1: Synthesis of 5-substituted 3-amino-1,2,4-triazoles (3):



(3)

The unsubstituted 3-amino-1,2,4-triazole is commercially obtainable, the 5-substituted 3-amino-1,2,4-triazoles required may be prepared in accordance with methods known from the literature as published, for example, in J. Chem. Soc. 1929, 816, J. Org. Chem. 1926, 1729 or Org. Synthesis 26, 11. The carboxylic acids R^6-COOH and nitriles R^6-CN are commercially obtainable or may be prepared by methods known from the literature.

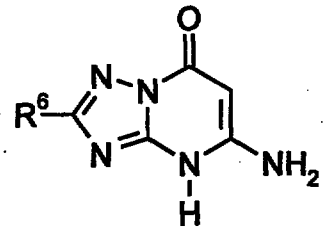
Table 1:

No.	R^6	Yield (%)	M (°C)
1.1.	-H	commercially obtainable	-
1.2.	-Methyl	76	145-148
1.3.	-Ethyl	75	152
1.4.	-n-Propyl	62	140-143
1.5.	-i-Propyl	67	103-104
1.6.	-n-Butyl	62	118
1.7.	-t-Butyl	39	130-131
1.8.	Benzyl-	70	167-169
1.9.	Cyclopentyl-	64	168-172
1.10.	2-Furyl- (Hemisulfate)	76	207-208
1.11.	Phenyl-	68	185-186
1.12.	Cyclohexylmethyl-	51	186-188
1.13.	2-Phenylethyl-	53	139-140
1.14.	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	41	-
1.15.	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	54	153

This Sheet Has Been Replaced

1.16.	(4-Ph-CH_2O-Ph)-CH_2-	57	196-200
1.17.	4-Fluorobenzyl-	100	163-164
1.18.	3,4-Difluorobenzyl-	81	135-137
1.19.	3-Pyridylmethyl-	58	192-196

Step 2: Synthesis of 2-substituted 4*H*-5-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-one derivatives (4)



(4)

General method:

2.3g (0.1 mol) of sodium are dissolved in 10 ml of abs. ethanol, then 14.7 g (0.13 mol) of ethyl cyanoacetate are added. The mixture is stirred for 1 - 2 hours at ambient temperature, then mixed with 0.1 mol of the desired 5-substituted 3-aminotriazole and refluxed for 4 - 6 hours. The cooled reaction mixture is mixed with water and made acidic with stirring, then the solid is filtered off, washed and dried.

Using this process the following compounds were prepared:

Table 2:

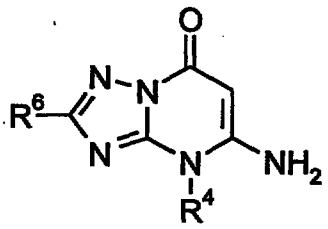
No	R^6	Yield (%)	Mp (°C)
2.1.	-H	73	>370
2.2.	-Methyl	76	>300
2.3.	-Ethyl	81	>300
2.4.	-n-Propyl	80	290 (Decomp.)
2.5.	-i-Propyl	81	294 (Decomp.)
2.6.	-n-Butyl	77	256
2.7.	-t-Butyl	78	>300
2.8.	Benzyl-	82	300 (Decomp.)

This Sheet Has Been Replaced

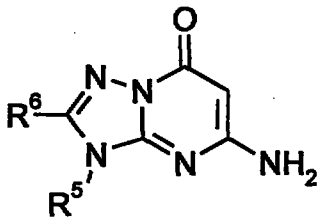
2.9.	Cyclopentyl-	83	310 (Decomp.)
2.10.	2-Furyl-	61	-
2.11.	Phenyl-	75	-
2.12.	Cyclohexylmethyl-	81	> 300
2.13.	2-Phenylethyl-	83	295-296
2.14.	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	68	302
2.15.	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	89	245
2.16.	(4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-	96	296-298

No	R^6	Yield (%)	Mp (°C)
2.17.	4-Fluorbenzyl-	79	300-302
2.18.	3,4-Difluorbenzyl-	62	290-292
2.19.	3-Pyridylmethyl-	82	>300

Step 3: Synthesis of the alkylated triazolopyrimidine derivatives (5) and (12):



(5)



(12)

General method:

66 mMol of the relevant 5-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-7-one (4) are dissolved in 10 - 20 times the quantity of anhydrous dimethylformamide and mixed with 76 mMol of potassium carbonate and 76 mMol of the desired alkyl iodide. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for one 1 - 2 days and evaporated to dryness. The residue is stirred with water and methylene chloride. In many cases, after this treatment, compound (5) can be filtered off as a solid and isolated in this way. The isomer (12) can then be obtained from the filtrate as described below. If no solid is obtained during stirring

or in order to isolate compound (12) from the filtrate, the phases of the filtrate are separated, the aqueous phase is extracted with methylene chloride and the combined organic phases are dried over magnesium sulphate and evaporated to dryness. Compound (5) and optionally (12) are isolated by chromatographic purification of the residue. The alkyl halides required R'-X (wherein R' = R^4, R^5) are commercially obtainable or may be prepared by methods known from the literature.

Using this method the following substances were prepared:

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

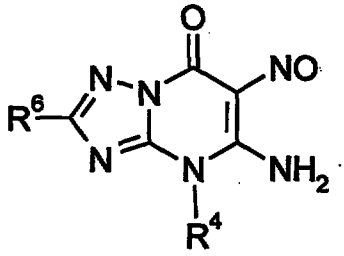
Table 3:

No.	R^6	R^4	R^5	Yield (%)	Mp (°C)
3.1	-H	-Methyl	-	80	310(Decomp.)
3.2	-H	-n-Propyl	-	58	184 - 186
3.3	-H	-	-n-Propyl	18	183
3.4	-Methyl	-n-Propyl	-	61	228
3.5	-Ethyl	-n-Propyl	-	65	194
3.6	-n-Propyl	-n-Propyl	-	69	170
3.7	-i-Propyl	-n-Propyl	-	50	138
3.8	-Butyl	-n-Propyl	-	62	167
3.9	-t-Butyl	-n-Propyl	-	64	164 - 165
3.10	2-Furyl-	-n-Propyl	-	45	260 - 262
3.11	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	64	148 - 150
3.12	Cyclopentyl-	-	-n-Propyl	22	173
3.13	Benzyl-	-n-Propyl	-	60	208
3.14	Benzyl-	-Methyl	-	52	296
3.15	Benzyl-	-Ethyl	-	58	213
3.16	Benzyl	-i-Propyl	-	29	232
3.17	Benzyl-	-n-Butyl	-	55	175
3.18	Benzyl-	-Pentyl	-	63	188
3.19	Benzyl-	Benzyl-	-	51	180 - 181
3.20	Phenyl-	-n-Propyl	-	30	270 - 271
3.21	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	67	210-212
3.22	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	29	173-174
3.23	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	-	58	177-180
3.24	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	100	-*
3.25	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	63	240-242
3.26	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-	53	-
3.27	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	-	61	228
3.28	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	94	186-188

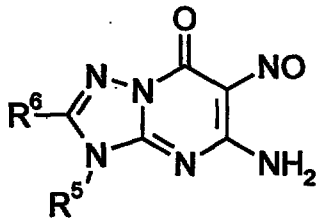
*Isomer separation in following step

This Sheet Has Been Replaced

Step 4: Synthesis of the nitroso compounds (6) and (13)



(6)



(13)

General methods (alternative A):

10 mMol of 5-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-one (4), (5) or (12) are dissolved or suspended in 10-30 ml of anhydrous dimethylformamide and the mixture is cooled to -5°C. 20 mMol of isoamyl nitrite are added in such a way that the temperature does not rise above 0°C and the mixture is stirred at this temperature for 4 - 24 hours, then as necessary at ambient temperature until the reaction is complete. The solvent is eliminated *in vacuo*, the residue is stirred with ether, filtered off, washed with water and dried *in vacuo*.

The following substances were prepared by this method:

Table 4a:

No.	R^6	R^4	R^5	Yield (%)	Mp (°C)
4.1	-H	-H	-	85	>350
4.2	-H	-Methyl	-	79	248
4.3	-H	-n-Propyl	-	81	211 (Decomp.)
4.4	-Methyl	-n-Propyl	-	88	226 (Decomp.)
4.5	-Ethyl	-n-Propyl	-	94	190

This Sheet Has Been Replaced

4.6	-n-Propyl	-n-Propyl	-	96	206 (Decomp.)
4.7	-i-Propyl	-n-Propyl	-	72	210 (Decomp.)
4.8	-n-Butyl	-n-Propyl	-	95	196 (Decomp.)
4.9	-t-Butyl	-n-Propyl	-	93	200 (Decomp.)
4.10	2-Furyl-	-n-Propyl	-	85	261
4.11	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	97	224 (Decomp.)
4.12	Cyclopentyl-	-H	-	89	225 (Decomp.)
4.13	Benzyl-	-H	-	97	238 (Decomp.)
4.14	Benzyl-	-n-Propyl	-	95	208 (Decomp.)

No.	R^6	R^4	R^5	Yield (%)	Mp (°C)
4.15	Benzyl-	-Methyl	-	96	233 (Decomp.)
4.16	Benzyl-	-Ethyl	-	97	226 (Decomp.)
4.17	Benzyl	-i-Propyl	-	88	190 (Decomp.)
4.18	Benzyl-	-n-Butyl	-	93	196
4.19	Benzyl-	-n-Pentyl	-	74	190 (Decomp.)
4.20	Benzyl-	Benzyl-	-	96	236
4.21	Phenyl-	-n-Propyl	-	92	257 - 258 (Decomp.)
4.22	-H	-	-n-Propyl	63	206 (Decomp.)
4.23	Cyclopentyl-	-	-n-Propyl	74	146
4.24	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	83	208-209
4.25	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	90	200-201

This Sheet Has Been Replaced

4.26	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	-	93	214-216
4.27	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	56	156-158
4.28	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	97	201 (Decomp.)
4.29	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-	89	241-242
4.30	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	-	97	234-236
4.31	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	44	229

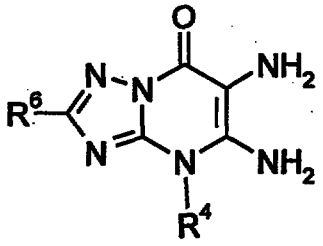
General method (alternative B):

20 mMol of 5-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-one (4), (5) or (12) are suspended in 80 to 100 ml of glacial acetic acid. The mixture is heated to 70°C, mixed with a solution of 20 mMol of sodium nitrite in 2-4 ml of H_2O and stirred for 0.5-2 hours at 70°C, then for a further 0.5-2 hours at 10°C. The product is filtered off, washed and dried *in vacuo*. Using this process the following compounds were prepared:

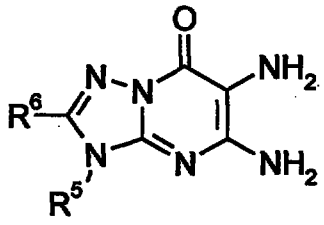
Table 4b:

No.	R^6	R^4	R^5	Yield (%)	Mp (°C)
4.32	Benzyl-	-H	-	65	236 (Decomp.)

Step 5: Synthesis of the diamines (7) and (14):



(7)



(14)

General method (alternative A):

12.7 mMol of the nitroso compound (6) or (13) are suspended in 86 ml of H_2O with stirring and 4.9 g (2.9 mMol) of $Na_2S_2O_4$ are added. The suspension is heated to 80°C and within 30 minutes 15 ml of 50% H_2SO_4 are added.

The mixture is refluxed until the reaction is complete. After cooling, the product is usually obtained as a hemisulphate. If no solid is precipitated, the mixture is neutralised with 30% sodium hydroxide solution and the free base precipitated is filtered off.

General method (alternative B):

11.5 mMol of nitroso compound (6) or (13) are added to a mixture of 175 ml of 25% aqueous ammonia and 36 ml of ethanol, with stirring. Then the mixture is stirred at 30°C until the nitroso compound has substantially dissolved, a solution of 6.1 g (34.7 mMol) of $Na_2S_2O_4$ in 57 ml of H_2O is added dropwise and stirring is continued for a further 1.5 to 3 hours at ambient temperature. If some starting compound is still present, 10% of the above quantity of $Na_2S_2O_4$ are added and stirring is continued until the reaction is complete. The product is isolated by filtering.

The compounds described in Table 5, *inter alia*, were prepared by one of these methods (A or B, see Table 5):

This Sheet Has Been Replaced

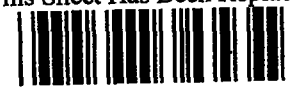


Table 5:

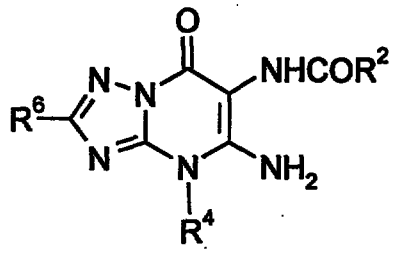
No.	R^6	R^4	R^5	Alter-native	Yield in %	Salt form	Melting point in °C
5.1	-H	-H	-	A	73	Hemisulfate	>300
5.2	-H	-Methyl	-	A	65	-	267 (Decomp.)
5.3	-H	-n-Propyl	-	A	65	-	185-188
5.4	-Methyl	-n-Propyl	-	A	70	-	174
5.5	-Ethyl	-n-Propyl	-	A	78	-	170-172
5.6	-n-Propyl	-n-Propyl	-	A	82	-	148-150
5.7	-i-Propyl	-n-Propyl	-	A	52	-	193
5.8	-n-Butyl	-n-Propyl	-	A	71	-	140-142
5.9	-t-Butyl	-n-Propyl	-	B	90	-	168
5.10	Cyclopentyl-	-H	-	A	74	Hemisulfate	224
5.11	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	A	48	Hemisulfate	195-197
5.12	2-Furyl-	-n-Propyl	-	B	75	-	204-205
5.13	Benzyl	-i-Propyl	-	A	8	Hemisulfate	223
5.14	Benzyl-	-n-Propyl	-	A	62	Hemisulfate	217
5.15	Benzyl-	-Methyl	-	B	91	-	248

This Sheet Has Been Replaced

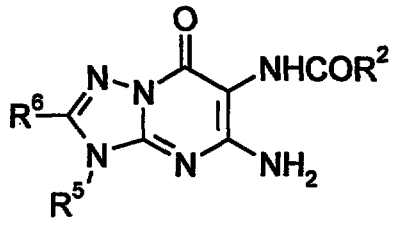
No.	R^6	R^4	R^5	Alter-native	Yield in %	Salt form	Melting point in °C
5.16	Benzyl-	-Ethyl	-	B	95	-	175
5.17	Benzyl-	-n-Butyl	-	A	48	Hemisulfate	203-205
5.18	Benzyl-	-n-Pentyl	-	B	92	-	146
5.19	Benzyl-	-H	-	A	47	Hemisulfate	218-220
5.20	Benzyl-	Benzyl-	-	B	80	-	273
5.21	Phenyl-	-n-Propyl	-	A	79	Hemisulfate	260
5.22	-H	-	-n-Propyl	A	81	-	222-224
5.23	Cyclopentyl-	-	-n-Propyl	A	86	-	175
5.24	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	B	94	-	158-160
5.25	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	B	94	-	204-205
5.26	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	-	B	86	-	154-156
5.27	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	B	88	-	133-139
5.28	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	B	84	-	155
5.29	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-	B	88	-	202-205
5.30	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	-	B	95	-	209-212
5.30	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	B	82	-	179-180

This Sheet Has Been Replaced

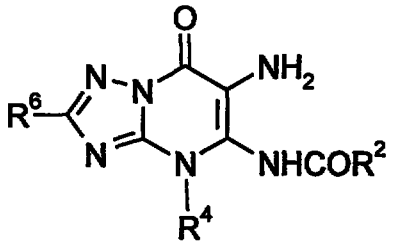
Step 6: Synthesis of amides (8) and (15):



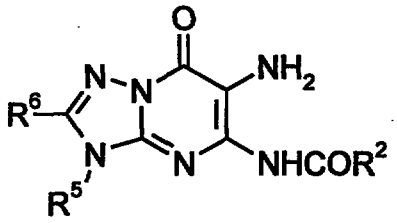
+



+



(8)



(15)

General method (alternative A):

30 mMol of diamino compound (7) or (14) are suspended in 165 ml of anhydrous dimethylformamide and mixed with 45 mMol (or in the case of hemisulphates 78 mMol) of 4-dimethylaminopyridine. The mixture is stirred for 30 minutes at ambient temperature, cooled to 5 - 10°C and a solution of 39 mMol of the desired carboxylic acid chloride in 16 ml of anhydrous dimethylformamide is added. Then the mixture is stirred for 2 hours at 10°C and overnight at ambient temperature, after which the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is added to water, the solid is filtered off and washed and optionally purified by recrystallisation or chromatography.

The carboxylic acid chlorides required are commercially available or may be prepared by methods known from the literature.

This Sheet Has Been Replaced



Using this method the compounds of formulae (8) and (15) described in Table 6a were prepared, *inter alia*:

This Sheet Has Been Replaced

Table 6a:

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield in %	Melting point in °C
6.1	-H	-H	-	Cyclopentyl-	86	284 (Decomp.)
6.2	-H	-Methyl	-	Benzyl-	35	306
6.3	-H	-n-Propyl	-	Benzyl-	65	178
6.4	-H	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	95	192
6.5	-Methyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	71	208
6.6	-Ethyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	72	209
6.7	-Ethyl	-n-Propyl	-	-Ethyl	77	-
6.8	-n-Propyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	90	210
6.9	-n-Propyl	-n-Propyl	-	Phenyl-	68	205
6.10	-n-Propyl	-n-Propyl	-	4-Fluorobenzyl-	84	200
6.11	-i-Propyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	71	148
6.12	-n-Butyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	66	173
6.13	-t-Butyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	60	100
6.14	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	76	205
6.15	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-Methyl	70	243
6.16	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	Benzyl-	76	160
6.17	2-Furyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	74	-
6.18	2-Furyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	73	-
6.19	Benzyl-	-H	-	Cyclopentyl-	51	254-257
6.20	Benzyl-	Benzyl-	-	Cyclopentyl-	90	-
6.21	Benzyl-	-Ethyl	-	3-Tetrahydrofuranyl-	60	227
6.22	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Tetrahydropyranyl-	65	237

This Sheet Has Been Replaced

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield in %	Melting point in °C
6.23	Benzyl-	-Ethyl	-	2-Pyridyl-	63	223
6.24	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Pyridyl-	55	
6.25	Benzyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	61	183
6.26	Benzyl-	-n-Propyl	-	-n-Propyl	62	166
6.27	Benzyl-	-Methyl	-	Cyclopentyl-	88	205-208
6.28	Benzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	90	188-189
6.29	Benzyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	77	170
6.30	Benzyl-	-n-Butyl	-	Cyclopentyl-	60	163
6.31	Benzyl-	-n-Pentyl	-	Cyclopentyl-	67	162
6.32	Phenyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	47	165-166
6.33	Phenyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	68	>300
6.34	-H	-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	69	248
6.35	Benzyl-	-Ethyl	-	2-Pyridyl-	40	223
6.36	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Pyridyl-	55	-
6.37	Benzyl-	-Ethyl	-	3-Pyridyl-	88	206
6.38	Benzyl-	-Ethyl	-	Cyclohexyl-	86	186-187
6.39	Benzyl-	n-Butyl-	-	-H	84	231-232
6.40	Benzyl-	-H	-	Phenyl-	72	276-279
6.41	Benzyl-	-H	-	2-Furyl-	69	305-307
6.42	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	73	163-165
6.43	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	71	186-187
6.44	2-Furyl-	-n-Propyl	-	2-Furyl-	81	228

This Sheet Has Been Replaced

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield in %	Melting point in °C
6.45	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	81	204-207
6.46	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	70	196-198
6.47	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	95	182-183
6.48	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	81	155-156
6.49	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	3-Tetrahydrofuranyl-	65	179-180
6.50	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	41	306-308
6.51	(4-MeO-Ph)- OCH_2-	-Ethyl	-	-Ethyl	93	160-164
6.52	(4-MeO-Ph)- OCH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	76	176-178
6.53	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	91	133-136
6.54	(4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	86	190
6.55	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-		98	-
6.56	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	62	206-208
6.57	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-	tert.-Butyl-	53	-
6.58	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-		75	-
6.59	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-		91	-
6.60	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	100	222-224
6.61	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	-		100	-
6.62	Benzyl-	-Ethyl	-		87	-
6.63	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-		79	134-137

This Sheet Has Been Replaced

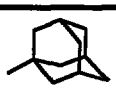
This Sheet Has Been Replaced

General procedure (alternative B):

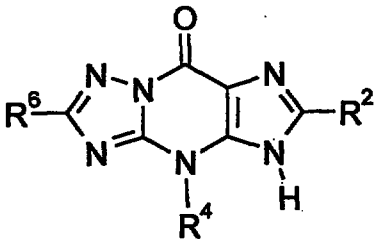
6.6 mMol of a diamine (7) or (14) are suspended with 7.3 mol of the corresponding carboxylic acid in 15-25 ml of acetonitrile. 7.3 mMol of N-methylmorpholine are slowly added with stirring. Then a solution of 7.3 mMol of isobutyl chloroformate in 6-7 ml of acetonitrile is added dropwise at 20-25°C within 10-20 minutes. The suspension obtained is stirred for 4-6 hours at ambient temperature. For processing, the suspension is filtered and washed with acetonitrile. The resulting filtrate is concentrated and chromatographed over silica gel.

Using this process, the compounds of formula (8) and (15) described in Table 6b were prepared:

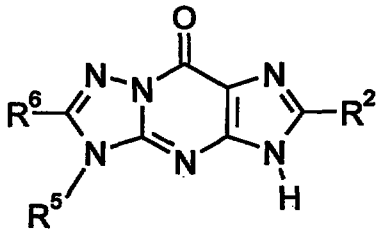
Table 6b:

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield in %
6.64	4-fluorobenzyl-	Ethyl-	-		26

Step 7: Reactions of cyclisation to obtain the triazolopurines (9) and (16)



(9)



(16)

General method (Method A, alternative A):

14.4 mMol of (8) or (15) are suspended in 75.5 ml of H_2O and 37.8 ml of ethanol and refluxed with 17.4 ml of 50% NaOH and 4.82 g (65 mMol) of $Ca(OH)_2$ for 24 hours. The mixture is allowed to cool, made acidic, the solid is

filtered off and dried. The product is optionally purified by recrystallisation or chromatography.

Using this process the compounds of general formulae (9) and (16) described in Table 7a were prepared, *inter alia*.

This Sheet Has Been Replaced

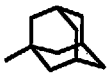
Table 7a:

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield in %	Melting point in °C
7.1	-H	-H	-	Cyclopentyl-	80	>360
7.2	-H	-Methyl	-	Benzyl-	35	306
7.3	-H	-n-Propyl	-	Benzyl-	68	222-223
7.4	-H	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	59	250
7.5	-Methyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	62	262-264
7.6	-Ethyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	58	253
7.7	-Ethyl	-n-Propyl	-	-Ethyl	68	229
7.8	-n-Propyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	75	256
7.9	-n-Propyl	-n-Propyl	-	Phenyl-	49	300 (Decomp.)
7.10	-n-Propyl	-n-Propyl	-	4-Fluorbenzyl-	65	221
7.11	-i-Propyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	62	260-261
7.12	-n-Butyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	72	246
7.13	-t-Butyl	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	64	310
7.14	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	85	245-248
7.15	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-Methyl	56	248-250
7.16	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	Benzyl-	70	233
7.17	2-Furyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	61	>300(Decomp.)
7.18	2-Furyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	44	>300(Decomp.)
7.19	Benzyl-	-H	-	Cyclopentyl-	40	270 (Decomp.)
7.20	Benzyl-	Benzyl-	-	Cyclopentyl-	13	270
7.21	Benzyl-	-Ethyl	-	3-Tetrahydrofuranyl-	60	227

This Sheet Has Been Replaced

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield in %	Melting point in °C
7.22	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Tetrahydropyranyl-	64	237
7.23	Benzyl-	-Ethyl	-	2-Pyridyl-	21	287
7.24	Benzyl-	-Ethyl	-	4-Pyridyl-	8	346
7.25	Benzyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	57	223
7.26	Benzyl-	-n-Propyl	-	-n-Propyl	53	202
7.27	Benzyl-	-Methyl	-	Cyclopentyl-	13	265-267
7.28	Benzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	56	242
7.29	Benzyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	67	234-235
7.30	Benzyl-	-n-Butyl	-	Cyclopentyl-	53	238-240
7.31	Benzyl-	-n-Pentyl	-	Cyclopentyl-	56	231-236
7.32	Phenyl-	-n-Propyl	-	-Ethyl	97	>300 (Decomp.)
7.33	Phenyl-	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	78	>300 (Decomp.)
7.34	-H	-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	36	217-220
7.35	-H	-	-Ethyl	Cyclopentyl-	2,4	260
7.36	Benzyl-	-Ethyl	-	3-Pyridyl-	11	331-332
7.37	Benzyl-	-Ethyl	-	Cyclohexyl-	74	260-262
7.38	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	60	261-263
7.39	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	62	225-227
7.40	2-Furyl-	-n-Propyl	-	2-Furyl-	9	385-387
7.41	Benzyl-	-H	-	2-Furyl-	14	352-354
7.42	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	73	230-232
7.43	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	62	273-274

This Sheet Has Been Replaced

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield in %	Melting point in °C
7.44	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	-Ethyl	31	282-283
7.45	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	53	292-294
7.46	Cyclopentyl-	n-Propyl	-	3-Tetrahydrofuranyl-	56	289-290
7.47	Cyclopentyl-	n-Propyl	-	Cyclopentyl-	41	306-308
7.48	(4-MeO-Ph)-OCH_2-	-Ethyl	-	-Ethyl	47	225
7.49	(4-MeO-Ph)-OCH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	20	234-236
7.50	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	70	182
7.51	(4-$PhCH_2O$-Ph)-CH_2-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	70	251
7.52	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	71	252-254
7.53	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-	-tert.-Butyl	73	262-264
7.54	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-		53	337-339
7.55	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-		45	325-327
7.56	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	60	264-266
7.57	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	-		58	315-317
7.58	Benzyl-	-Ethyl	-		67	320-322
7.59	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-		57	330-332

This Sheet Has Been Replaced

General method (Method A, alternative B):
4 mMol of an amide (8) or (15) are stirred in 10-15 ml of tetrahydrofuran and 25-35 ml of H_2O with 46 mMol of lithium hydroxide monohydrate at 45-65° for 14 days. Then the mixture is acidified with 6 N hydrochloric acid and suction filtered. The crude product is recrystallised from methanol. The resulting product is separated by chromatography on a silica gel column.

The compounds of general formula (9) described in Table 7b were prepared by this method.

Table 7b:

No.	R^6	R^4	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
7.62	Cyclohexylmethyl-	Ethyl-		10	246-248
7.63	Cyclohexylmethyl-	Ethyl-		3	258-260(Decomp.)

General method (Method B):
10.1 mMol of (7) or (14) are stirred into 34 ml of formamide for 1.5 hours at 200°C. The remaining formamide is distilled off *in vacuo* and the residue is stirred with water. The solid is filtered off, washed with water and the product is purified by recrystallisation or chromatography.

Using this process, the compounds (9) and (16) listed in Table 7c were prepared:

This Sheet Has Been Replaced

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
7.64	-Ethyl	-n-Propyl	-	-H	84	>300
7.65	Cyclopentyl-	-H	-	-H	53	215
7.66	Cyclopentyl-	-Methyl	-	-H	7	>300
7.67	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	-H	58	328-330
7.68	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-	-H	58	287 (Decomp.)
7.69	2-Furyl-	-n-Propyl	-	-H	74	>300 (Decomp.)
7.70	Benzyl-	-Methyl	-	-H	9	>300
7.71	Benzyl-	-n-Propyl	-	-H	75	>300
7.72	Benzyl-	-i-Propyl	-	-H	90	>300
7.73	Benzyl-	-n-Butyl	-	-H	75	>300
7.74	Benzyl-	-H	-	-H	63	>300
7.75	Phenyl-	-n-Propyl	-	-H	75	295-296 (Decomp.)
7.76	Cyclopentyl-	-	-n-Propyl	-H	35	202-203
7.77	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-	-H	58	328-330
7.78	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-	-H	87	328-330
7.79	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-	-H	84	273

General method (Method C):

At 0°C, 0.66 ml (7.2 mMol) of phosphorusoxychloride are added to a solution of 6.8 mMol of the desired N-formylamine in 6 ml of diglyme. The mixture is stirred for 30 minutes in an ice bath and then 4.8 mMol of nitroso compound (6) or (13) are added. The mixture is stirred at 80°C for 30 - 60 minutes and added to ice water, the solid product is filtered off, washed and dried. The product is purified by crystallisation or by chromatography.

Using this process, compounds (9) described in Table 7d were prepared:

This Sheet Has Been Replaced

Table 7d:

No.	R^6	R^4	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
7.80	Benzyl-	-n-Propyl	N-Morpholinyl-	21	298
7.81	Benzyl-	-n-Propyl	4-Benzyl-1-piperazinyl-	21	266-268
7.82	Benzyl-	-n-Propyl	Dimethylamino-	9	272-274
7.83	Benzyl-	-n-Propyl	N-Piperidinyl-	22	294-297

The formylamines required are prepared by methods known from the literature by reacting the amines with 88% formic acid and acetic anhydride.

Step 8: Reactions of alkylation

General method (alternative A):
4 mMol of 1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one unsubstituted in the 4- and 5-position [(9) with R^4 = H; (16) with R^5 = H] are taken up in 26 ml of anhydrous dimethylformamide and mixed first with a solution of 0.1 g (4.2 mMol) of sodium in 4 ml of anhydrous ethanol, then with 4.2 mMol of the desired alkyliodide. The mixture is stirred overnight at ambient temperature and then evaporated to dryness. The residue is dissolved in 2 N of NaOH, the solution is washed with toluene and then adjusted to pH 6. The solid precipitated is filtered off and purified by chromatography. If required, the dialkylation products (Ia) and (Ib) may be isolated.

The following compounds (9) were prepared using this method:

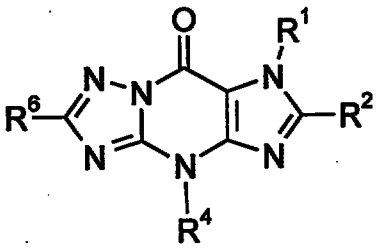
This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

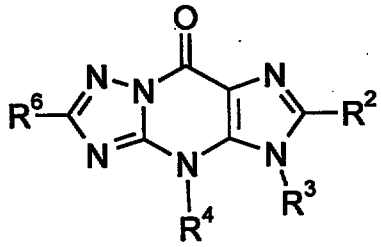
Table 8a:

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
8.1	Benzyl-	-Methyl	-	-H	9	>300
8.2	Cyclopentyl-	-Methyl	-	-H	7	>300
8.3	-H	-Methyl	-	Cyclopentyl-	44	285
8.4	-H	-Ethyl	-	Cyclopentyl-	57	249-253
8.5	-H	-n-Propyl	-	Cyclopentyl-	52	255
8.6	-H	-n-Butyl	-	Cyclopentyl-	45	243
8.7	-H	-t-Butyl	-	Cyclopentyl-	10	190-191
8.8	Benzyl-	-Ethyl	-	-t-Butyl	24	243-244
8.9	Benzyl-	-Ethyl	-	Phenyl-	24	343-345
8.10	-H	-n-Butyl	-	Cyclopentyl-	45	243
8.11	-H	-	-t-Butyl	Cyclopentyl-	4	149-150

Moreover, the following compounds (Ia) and (Ib) could be obtained by this method:



(Ia)



(Ib)

Table 8b:

No	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
8.12	Benzyl-	-Ethyl	-Ethyl	-H	4	>300
8.13	-H	-Methyl	-Methyl	Cyclopentyl-	4	206
8.14	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-n-Propyl	-H	10	146
8.15	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-n-Propyl	-H	5	151
8.16	Benzyl-	-Ethyl	-Ethyl	2-Furyl-	16	187-189

General method (alternative B):

20.4 mMol of 1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one unsubstituted in the 4- and 5-position [(9) with R^4 = H; (16) with R^5 = H] are stirred together with 40.8 mMol of potassium carbonate and 40.8 mMol of tert.-butylbromide in 100 ml of anhydrous dimethylformamide at 70°C for 7 days. The mixture is evaporated to dryness, the residue is combined with 100 ml of 2N NaOH, the aqueous phase is washed thoroughly with toluene and neutralised. The precipitate is filtered off, extracted with CH_2Cl_2/CH_3OH 9:1 and the extract is evaporated down. The isomeric alkylation products (9) and (16) are isolated by chromatography on silica gel with CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5 (Table 8c). The following compounds were prepared using this method.

Table 8c:

No.	R^6	R^4	R^5	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
8.17	-H	-t-Butyl	-	Cyclopentyl-	10	190-191
8.18	-H	-	-t-Butyl	Cyclopentyl-	5	149-150

General method (alternative C):

0.05 Mol of starting compound (9) are dissolved in 500 ml of absolute dimethylformamide and stirred with 0.055 Mol of potassium carbonate and 0.055 Mol of benzyl bromide overnight at ambient temperature. For processing, the solvent is distilled off *in vacuo* and the residue is taken up in methylene chloride/water. The organic phase is separated off, washed once with water, dried over magnesium sulphate and evaporated down. The residue is crystallised with ether. The compounds (Ia/Ib) thus obtained are listed in Table 8d.

This Sheet Has Been Replaced



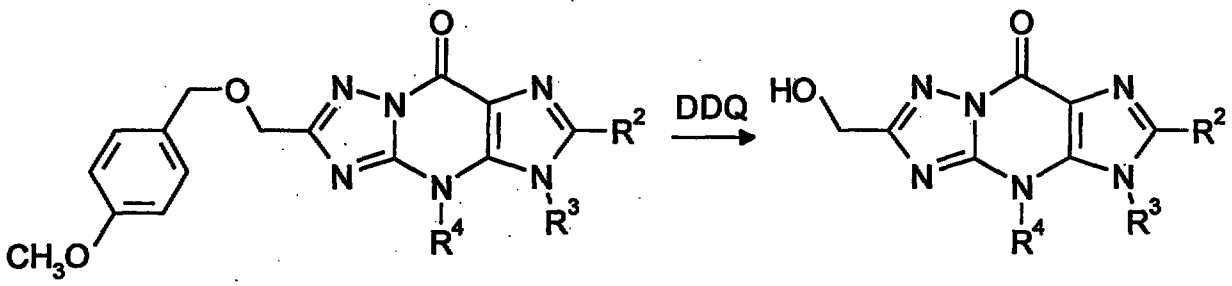
Table 8d:

No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
8.19	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	85	127-128
8.20	(4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	66	138-140

IX. Functionalisation of the triazolopurines of general formula (I):

IX.a. Deblocking of triazolopurines (Ia/Ib) with protected hydroxyl functions:

General diagram of synthesis taking as example the compounds of general (formula Ib):



DDQ: 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone

The above reaction was carried out using a method known from the literature (Tetrahedron 1986, *42*, 3021). The following compounds were obtained, *inter alia*:

Table 9:

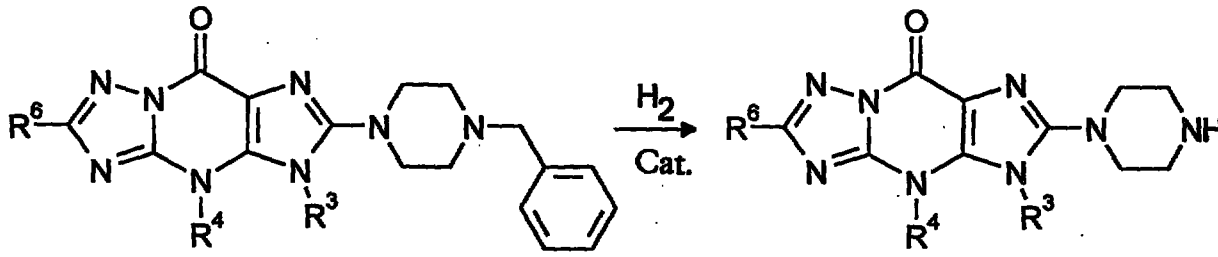
No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
9.1	HO-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	97	204-207

IX.b. Deblocking of triazolopurines (Ia)/(Ib) with protected amine functions in the side chain:

General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced



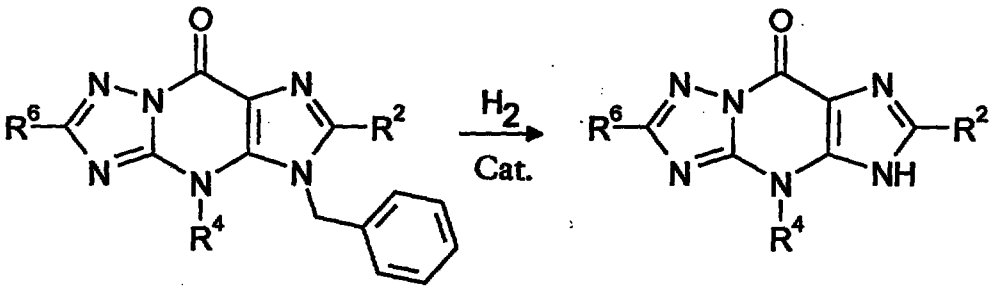
0.83 mMol of a 2-(4-N-benzyl-1-piperazinyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one are taken up in 30 ml of glacial acetic acid and hydrogenated at 60°C and at 5 bar for 6 hours in the presence of 0.1 g of 10% Pd on charcoal. The catalyst is filtered off, the residue is evaporated to dryness and stirred with CH_3OH, the solid product is filtered off, washed and dried. Using this method the following was obtained:

Table 10:

No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Salt form	Mp (°C)
10.1	Benzyl-	n-Propyl-	H-	1-Piperazinyl-	53	Acetate	260

IX.c. Cleaving of protective amine groups from the triazolopurine core structure:

General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):



3-N-benzylated triazolopurines of general formula (I) are dissolved in methanol or absolute glacial acetic acid and hydrogenated under a hydrogen atmosphere (1-5 bar) at 25-80°C with the help of a palladium catalyst (e.g. Pd/C) over a period of 2.5-40 hours. The catalyst is filtered

off, the filtrate is evaporated down and the residue is purified over silica gel. The purified product is crystallised from the eluate, preferably with ether and then, if possible, crystallised as a salt (preferably methanesulphonate). In this way the following compounds were obtained.

Table 11:

No.	R_6	R_4	R_2	Salt form	Yield %	Mp (°C)
11.1	Methoxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	27	246-248
11.2	Ethoxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	45	224-225
11.3	Hydroxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	37	305-307
11.4	Benzoyloxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	54	238-239

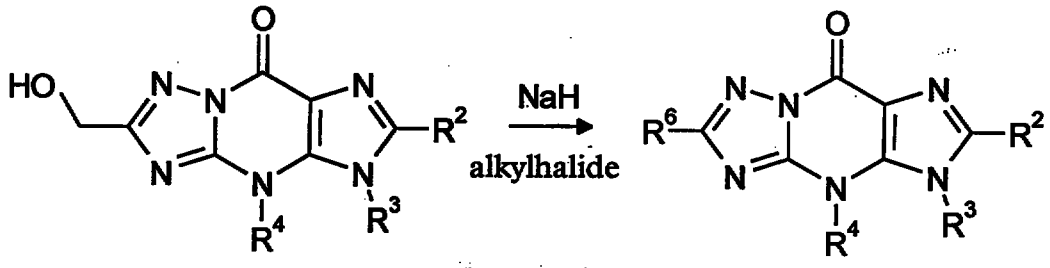
This Sheet Has Been Replaced



This Sheet Has Been Replaced

No.	R_6	R_4	R_2	Salt form	Yield %	Mp (°C)
11.5	Dimethylaminomethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	Methanesulfonate	29	224-225
11.6	N-Morpholinyl-methyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	Methanesulfonate	47	184
11.7	Phenoxymethyl-	Ethyl-	Cyclopentyl-	-	40	229

IX.d. Alkylation of hydroxy-substituted triazolopurine:
General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):



3 mMol of hydroxyalkyl- or hydroxyaryl-substituted triazolopurines of general formula (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) are dissolved in 30 ml of anhydrous dimethylformamide, mixed with 3.6 mMol of sodium hydride (60% suspension in mineral oil), stirred for 1 hour at ambient temperature, mixed with 3.6 mMol of alkyliodide and stirred for 1-2 days at 25-60°. To complete the reaction, 50% sodium hydride and alkylhalide are added. For processing, the reaction mixture is evaporated down to leave the residue which is taken up in ethylene chloride and water, acidified with 2N hydrochloric acid, the aqueous phase is extracted once more with methylene chloride, the combined organic phases are washed with saline solution and dried over magnesium sulphate and then evaporated down. The residue is purified over silica gel and the eluate is crystallised from ether.

The following compounds were prepared using this method:

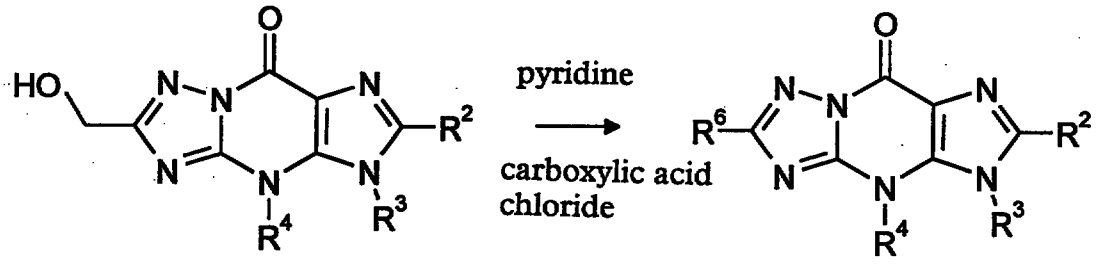
This Sheet Has Been Replaced

Table 12:

No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
12.1	Methoxymethyl-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	37	116-118
12.2	Ethoxymethyl-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	36	120-123

IX.e. Acylation of hydroxy-substituted triazolopurines:

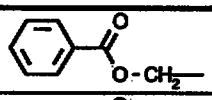
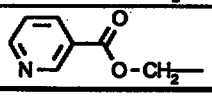
General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):



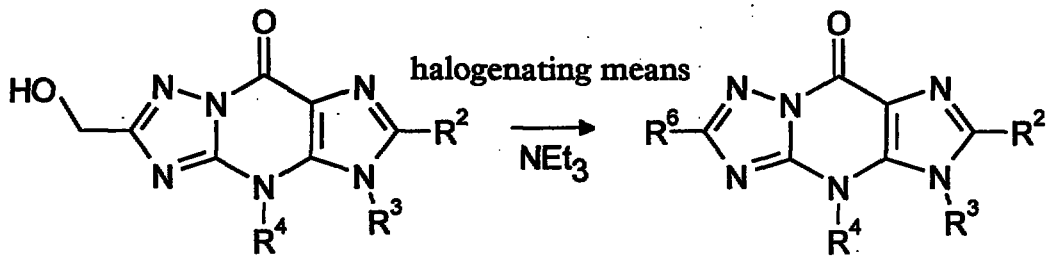
The hydroxyl compound is taken up in pyridine and, whilst it is being cooled with ice, stoichiometric quantities of acid chloride are added. When conversion is complete the mixture is added to ice water and acidified with 2N hydrochloric acid. The aqueous phase is extracted several times with methylene chloride. The combined organic phases are washed with saline solution, dried over magnesium sulphate and evaporated down. The residue is purified over silica gel and the eluate is crystallised from ether.

The following compounds were prepared by this method:

Table 13:

No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)
12.1		Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	73
12.2		Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	93

IX.f. Halogenation of hydroxy-substituted triazolopurines:
General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):



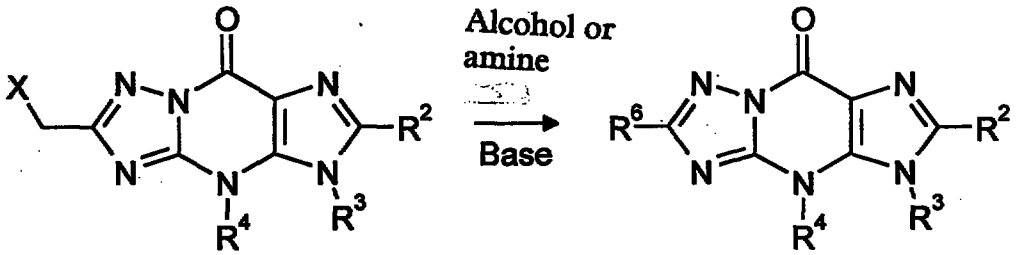
The hydroxylated triazolopurines are converted into the corresponding halides in the usual way with halogenating reagents such as $SOCl_2$, $SOBr_2$, $POCl_3$ in inert solvents in the presence of bases (e.g. NEt_3).

The following compounds were prepared analogously:

Table 14:

No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
14.1	Br-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	66	188-189

IX.g. Nucleophilic substitution in halogen-substituted triazolopurines:
General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):



X:Chlorine, bromine, iodine

This Sheet Has Been Replaced

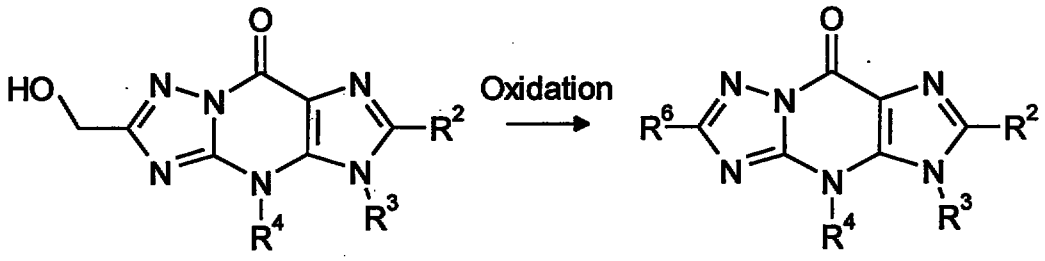
Using generally known standard procedures, halogen-substituted triazolopurine derivatives may be converted into the corresponding amines and alkyloxy/aryloxy compounds by reacting with nucleophiles (e.g. alcohols, amines) in the presence of a base. For preparation of the amines, please see the methods of synthesis described for Step 8 hereinbefore. The alkyloxy/aryloxy compound may be synthesised in accordance with the general method under point IX.d. The following compounds were prepared analogously:

Table 15:

No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
15.1	$(CH_3)_2N$-CH_2-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	100	-
15.2	N-Morpholinomethyl-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	96	-
15.3	Phenyloxymethyl-	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	86	155

IX.h. Oxidation of hydroxy-substituted triazolopurines:

General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):



Using generally known standard procedures (e.g. Tetrahedron Letters 1979, 5, 399-402) hydroxy-substituted triazolopurine derivatives may be converted into triazolopurines with functionalities of a higher oxidation state (e.g. aldehydes, carboxylic acids). The following compounds were prepared analogously:

This Sheet Has Been Replaced

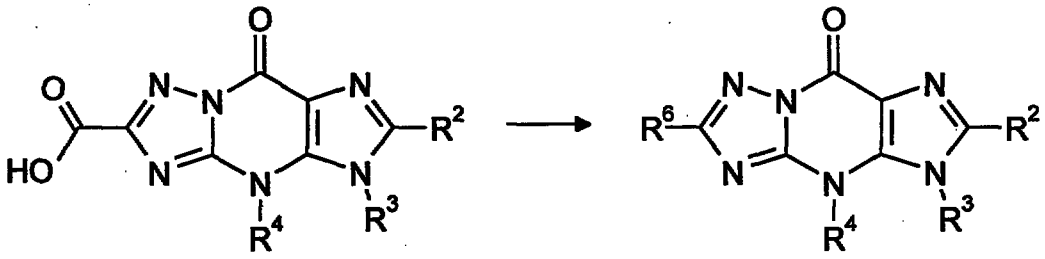
This Sheet Has Been Replaced

Table 16:

No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
16.1	-CHO	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	48	153-154
16.2	-COOH	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	38	157-158

IX.i. Derivatisation of triazolopurine carboxylic acids:

General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):



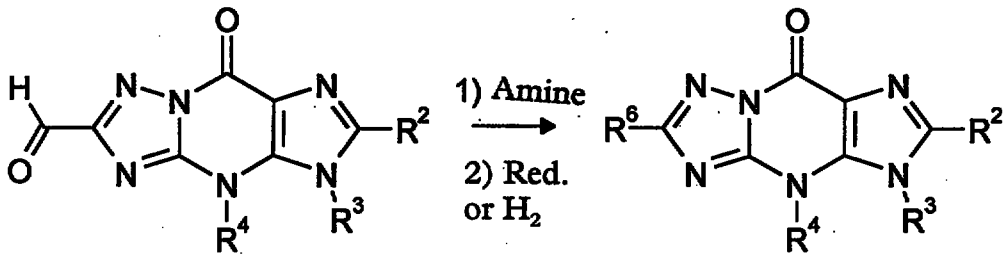
Using methods known from the literature, triazolopurine carboxylic acids may be converted into a plurality of carboxylic acid derivatives (e.g. halides, anhydrides, amides, ester, etc.). The following general method may be used to prepare the corresponding triazolopurine-methyl carboxylates:

0.003 mol of triazolopurine carboxylic acid are suspended in a 1 molar solution of $SOCl_2$ (1.5 eq) in MeOH. The resulting clear solution is stirred at ambient temperature. After the reaction is complete the solvent is distilled off *in vacuo* and the residue remaining is purified by chromatography on silica gel. Using this process the following were prepared:

Table 17:

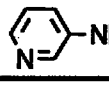
No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
17.1	$-COOCH_3$	Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	71	155-157

IX.k. Reductive amination of triazolopurine aldehydes: General diagram of synthesis taking as example the compounds of general formula (Ib):



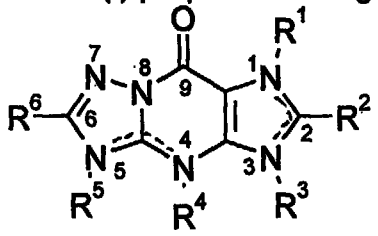
Using generally known standard procedures, triazolopurine aldehydes may be converted into the corresponding amines by reaction with primary or secondary amines and subsequent reduction or hydrogenation of the Schiff's base formed as an intermediate. The following compounds were prepared accordingly:

Table 18:

No.	R^6	R^4	R^1 or R^3	R^2	Yield (%)	Mp (°C)
18.1		Ethyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	-	-

This Sheet Has Been Replaced

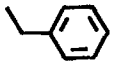
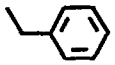
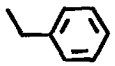
Table 18 summarises the compounds of general formula (I) prepared analogously to the processes described hereinbefore:

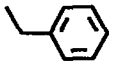
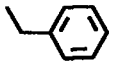
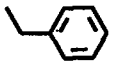
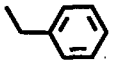
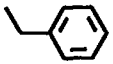
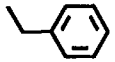
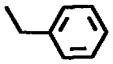
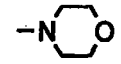
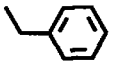
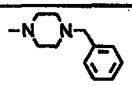
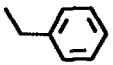
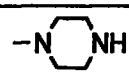
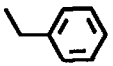


(I)

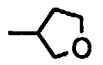
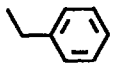
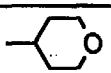
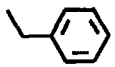
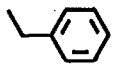
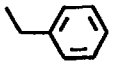
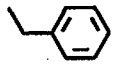
This Sheet Has Been Replaced

Table 19:

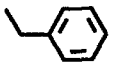
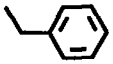
Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
1	-H	-H	-R^4 or -R^5 = -H			> 300	6-Benzyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
2	-H	-H	-Methyl	-		> 300	6-Benzyl-4-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-purin-9-one
3	-H	-H	-n-Propyl	-		> 300	6-Benzyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-purin-9-one
4	-H	-H	-n-Butyl	-		> 300	6-Benzyl-4-n-butyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-purin-9-one
5	-H	-H	-i-Propyl	-		> 300	6-Benzyl-4-i-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-purin-9-one

Example No	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
6	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-		223	6-Benzyl-2-ethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
7	-H	-n-Propyl	-n-Propyl	-		202	6-Benzyl-2,4-di-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
8	-H		-Methyl	-		265-267	6-Benzyl-2-cyclopentyl-4-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
9	-H		-Ethyl	-		242	6-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
10	-H		-n-Propyl	-		234-235	6-Benzyl-2-cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
11	-H		-n-Butyl	-		238-240	6-Benzyl-4-n-butyl-2-cyclopentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
12	-H			-		270	4,6-Dibenzyl-2-cyclopentyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
13	-H		-n-Propyl	-		298	6-Benzyl-4-n-propyl-2-(N-morpholino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
14	-H		-n-Propyl	-		266-268	6-Benzyl-2-(4-benzylpiperazino)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
15	-H		-n-Propyl	-		260	6-Benzyl-4-n-propyl-2-(1-piperazinyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one

This Sheet Has Been Replaced

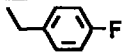
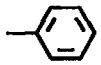
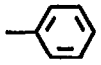
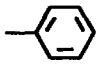
Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
16	-H		-Ethyl	-		237	6-Benzyl-4-ethyl-2-(3-tetrahydrofuryl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
17	-H		-Ethyl	-		227	6-Benzyl-4-ethyl-2-(4-tetrahydropyranyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
18	-H		-R^4 or -R^5 = -H			270 Decomp.	6-Benzyl-2-cyclopentyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
19	-H	-H	-R^4 or -R^5 = -H			215	6-Cyclopentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
20	-H	-H	-Methyl	-		> 300	6-Cyclopentyl-4-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
21	-H	-H	-n-Propyl	-		287 Decomp.	6-Cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
22	-H	$-CH_3$	-n-Propyl	-		248-250	6-Cyclopentyl-4-n-propyl-2-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
23	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-		245-248	6-Cyclopentyl-2-ethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
24	-H		-n-Propyl	-		233	2-Benzyl-6-cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
25	-H		-n-Pentyl	-		231-236	6-Benzyl-2-cyclopentyl-4-n-pentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one

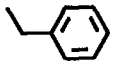
This Sheet Has Been Replaced

Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
26	-H		-CH_3	-	-H	306	2-Benzyl-4-methyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
27	-H		-n-Propyl	-	-H	222-223	2-Benzyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
28	-H		-R^4 or -R^5 = -H		-H	> 360	2-Cyclopentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
29	-H		-Methyl	-	-H	285	2-Cyclopentyl-4-methyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
30	-H		-Ethyl	-	-H	249-253	2-Cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
31	-H		-n-Propyl	-	-H	250	2-Cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
32	-H		-Ethyl	-	-$COOCH_3$	270-271	6-Carboxymethyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
33	-H		-n-Propyl	-	-CH_3	262-264	2-Cyclopentyl-6-methyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
34	-H	-H	-n-Propyl	-	-Ethyl	> 300	6-Ethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
35	-H		-n-Propyl	-	-Ethyl	253	2-Cyclopentyl-6-ethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one

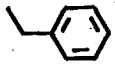
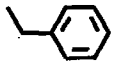
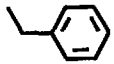
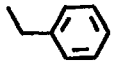
This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
36	-H		-n-Propyl	-	-n-Propyl	256	2-Cyclopentyl-4,6-di-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
37	-H		-n-Propyl	-	-i-Propyl	260-261	2-Cyclopentyl-6-i-propyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
38	-H		-n-Propyl	-	-n-Butyl	246	6-n-Butyl-2-cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
39	-H		-n-Propyl	-		310	6-t-Butyl-2-cyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
40	-H		-n-Propyl	-	-n-Propyl	300 Decomp.	4,6-Di-n-propyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
41	-H		-n-Propyl	-	-n-Propyl	221	4,6-Di-n-propyl-2-(p-fluorbenzyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
42	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-	-Ethyl	229	2,6-Diethyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
43	-H	-H	-n-Propyl	-		295-296 Decomp.	6-Phenyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
44	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-		> 300 Decomp.	2-Ethyl-6-phenyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
45	-H		-n-Propyl	-		> 300 Decomp.	2-Cyclopentyl-6-phenyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one

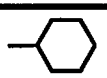
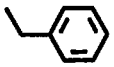
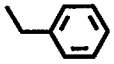
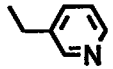
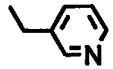
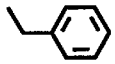
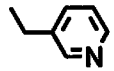
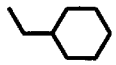
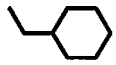
Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
46	-H	-H	-n-Propyl	-		> 300 Decomp.	6-(2-Furyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
47	-H	-Ethyl	-n-Propyl	-		> 300 Decomp.	2-Ethyl-6-(2-furyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
48	-H		-n-Propyl	-		> 300 Decomp.	2-Cyclopentyl-6-(2-furyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
49	-n-Propyl	-H	-R^4 or -R^5 = -H			271-273	6-Cyclopentyl-1-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
50	-H	-H	-R^4 or -R^5 = -H		-H	> 300	1,2,4-triazolo[1,5-a]purin-9-one
51	-H		-	-Ethyl	-H	260	2-Cyclopentyl-5-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
52	-H		-	-n-Propyl	-H	217-220	2-Cyclopentyl-5-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
53	$-CH_3$		$-CH_3$	-	-H	206	2-Cyclopentyl-3,4-dimethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
54	-Ethyl	-H	-Ethyl	-		> 300	6-Benzyl-3,4-diethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
55	-H	-H	-	-n-Propyl		202-203	6-Cyclopentyl-5-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one

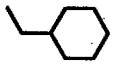
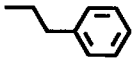
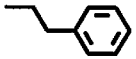
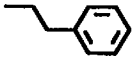
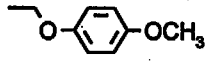
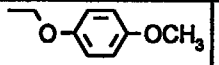
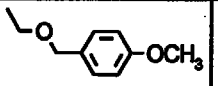
This Sheet Has Been Replaced

Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
56	-n-Propyl	-H	-n-Propyl	-		146	6-Cyclopentyl-1,4-di-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
57	-n-Propyl	-H	-n-Propyl	-		151	6-Cyclopentyl-3,4-di-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
58	-H		-n-Butyl	-	-H	243	2-Cyclopentyl-4-n-butyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
59	-H		-Ethyl	-		287	6-Benzyl-4-ethyl-2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
60	-H		-Ethyl	-		346	6-Benzyl-4-ethyl-2-(4-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
61	-H		-		-H	149-150	2-Cyclopentyl-5-tert.-butyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
62	-H			-	-H	190-191	2-Cyclopentyl-4-tert.-butyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
63	-H		-Ethyl	-		331-332	6-Benzyl-4-ethyl-2-(3-pyridyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
64	-H		-n-Propyl	-		385-387	2,6-Di-(2-furyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
65	-H	-$N(CH_3)_2$	-n-Propyl	-		272-274	6-Benzyl-2-dimethylamino-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one

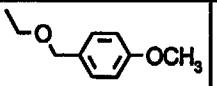
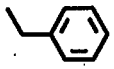
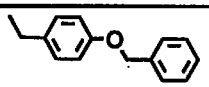
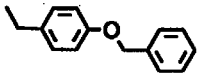
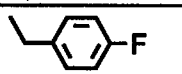
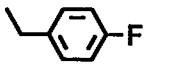
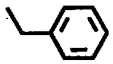
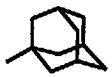
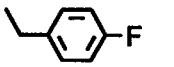
This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

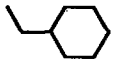
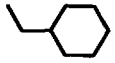
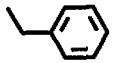
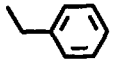
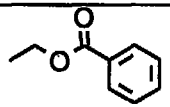
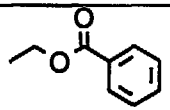
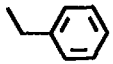
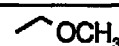
Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
66	-H		-Ethyl	-		260-262	6-Benzyl-2-cyclohexyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
67	-H		-n-Propyl	-		294-297	6-Benzyl-2-(N-piperidinyl)-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
68	-H		-Ethyl	-		243-244	6-Benzyl-2-tert.-butyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
69	-H		-Ethyl	-		343-345	6-Benzyl-4-ethyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
70	-H		-Ethyl	-		261-263	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
71	-H	-Ethyl	-Ethyl	-		225-227	2,4-Diethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
72	-Ethyl		-Ethyl	-		187-189	6-Benzyl-1,4-diethyl-2-(2-furyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
73	-H	-H	-Ethyl	-		328-330	4-Ethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
74	-H	-H	-Ethyl	-		328-330	6-Cyclohexylmethyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
75	-H	-Ethyl	-Ethyl	-		230-232	6-Cyclohexylmethyl-2,4-diethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one

Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
76	-H		-Ethyl	-		273-274	6-Cyclohexylmethyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
77	-H	-H	-Ethyl	-		273	4-Ethyl-6-(phenylethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
78	-H	-Ethyl	-Ethyl	-		282-283	2,4-Diethyl-6-(phenylethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
79	-H		-Ethyl	-		292-294	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(phenylethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
80	-H		-n-Propyl	-		289-290	6-Cyclopentyl-4-n-propyl-2-(3-tetrahydro-furanyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
81	-H		-n-Propyl	-		306-308	2,6-Dicyclopentyl-4-n-propyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
82	-H	-Ethyl	-Ethyl	-		225	2,4-Diethyl-6-(4-methoxy-phenyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
83	-H		-Ethyl	-		234-236	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-methoxy-phenyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
84			-Ethyl	-		127-128	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-methoxy-benzyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one

This Sheet Has Been Replaced

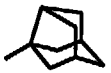
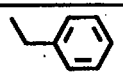
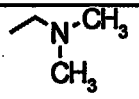
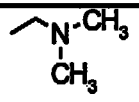
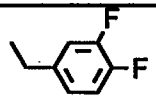
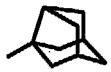
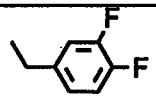
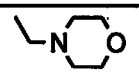
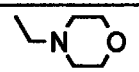
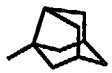
Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
85	-H		-Ethyl	-		182	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-methoxy-benzyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
86			-Ethyl	-		138-140	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-benzyloxy-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
87	-H		-Ethyl	-		251	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-benzyloxy-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
88	-H		-Ethyl	-		252-254	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(4-fluoro-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
89	-H		-Ethyl	-		262-264	2-tert.-Butyl-4-ethyl-6-(4-fluoro-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
90			-Ethyl	-		204-207	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-hydroxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
91	-H		-Ethyl	-		305-307	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-hydroxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
92	-H		-Ethyl	-		337-339	2-(Adamantan-1-yl)-4-ethyl-6-(4-fluoro-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one

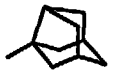
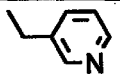
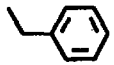
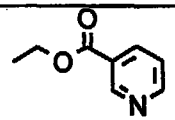
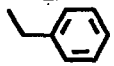
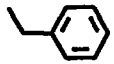
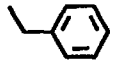
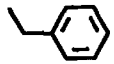
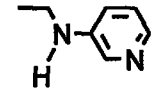
This Sheet Has Been Replaced

Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
93	-H		-Ethyl	-		246-248	6-Cyclohexylmethyl-4-ethyl-2-(5-norbornen-2(*S*)-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
94	-H		-Ethyl	-		258-260 Decomp.	6-Cyclohexylmethyl-4-ethyl-2-(5-norbornen-2(*R*)-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
95			-Ethyl	-		120-123	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-ethyloxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
96	-H		-Ethyl	-		224-225	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-ethyloxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
97			-Ethyl	-		-	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(benzoyloxymethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
98	-H		-Ethyl	-		238-239	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(benzoyloxymethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
99			-Ethyl	-		116-118	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-methyloxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
100	-H		-Ethyl	-		246-248	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-methyloxymethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
101	-H		-Ethyl	-		325-327	4-Ethyl-6-(4-fluoro-benzyl)-2-(noradamantan-3-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
102			-Ethyl	-		-	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(dimethylamino-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
103	-H		-Ethyl	-		224-225[a]	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(dimethylamino-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
104	-H		-Ethyl	-		264-266	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(3,4-difluor-benzyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
105	-H		-Ethyl	-		315-317	4-Ethyl-6-(3,4-difluor-benzyl)-2-(noradamantan-3-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
106			-Ethyl	-		-	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(N-morpholino-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
107	-H		-Ethyl	-		184[a]	2-Cyclopentyl-4-ethyl-6-(N-morpholino-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
108	-H		-Ethyl	-		320-322	6-Benzyl-4-ethyl-2-(noradamantan-3-yl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one

Example No.	-R^1 or -R^3	-R^2	-R^4	-R^5	-R^6	Melting point in °C	Chemical Name
109	-H		-Ethyl	-		330-332	4-Ethyl-2-(noradamantan-3-yl)-6-(3-pyridyl-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
110			-Ethyl	-		-	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(3-pyridylcarbonyloxy-methyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
111			-Ethyl	-	-COOH	157-158	3-Benzyl-6-carboxy-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
112			-Ethyl	-	$-COOCH_3$	155-157	3-Benzyl-6-carboxymethyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
113			-Ethyl	-	-CHO	153-154	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-formyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
114			-Ethyl	-	$-CH_2-Br$	153-154	3-Benzyl-6-brommethyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
115			-Ethyl	-		137-138	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(N-pyro-lylmethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one
116			-Ethyl	-		-	3-Benzyl-2-cyclopentyl-4-ethyl-6-(3-pyridyl-aminomethyl)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]purin-9-one

a): Methanesulphonate

This Sheet Has Been Replaced

The structures of the examples of compounds (Ia) to (Id) synthesised hereinbefore were confirmed by NMR-spectroscopy.

NMR-spectroscopic data of selected compounds:

Example (3)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.10 (1H, s, broad, NH); 8.24 (1H, s, H2); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz; N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.09 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 1.73 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (4)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.28 (1H, s, broad, NH); 8.24 (1H, s, H2); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.15 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$); 1.68 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.32 (2H, m, N-$CH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (5)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.22 (1H, s, broad, NH); 8.25 (1H, s, H2); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H);5.33 (1H, m, CH-Isopropyl); 4.09 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl);
1.55 (6H, d, J = 7.0 Hz, $(CH_3)_2$-Isopropyl).

Example (6)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.66 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.07 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl);
2.79 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.71 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$);
1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -CH_2-$\underline{CH_3}$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (7)

This Sheet Has Been Replaced

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 7.43-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.09 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.07 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl);
2.75 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.74 (4H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$; -$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.92 (6H, m, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$; -$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (8)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 7.34-7.12 (5H, m, Aryl-H); 4.07 (2H, s, CH_2-Phenyl);
3.55 (3H, s, N-CH_3); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (9)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.68 (1H, s, broad, NH); 7.40-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.19 (2H, qu, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.09 (2H, s, CH_2-Aryl); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.26-1.50 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (10)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.65 (1H, s, broad, NH); 7.38-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.08 (2H, s, Phenyl-$\underline{CH_2}$-); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.49 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (11)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.85 (1H, s, broad, NH); 7.62-7.33 (5H, m, Aryl-H);
4.34 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$); 4.28 (2H, s, CH_2-Phenyl);
3.43 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.33-1.38 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-$\underline{CH_2CH_2}$-CH_3);
1.10 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$(CH_2)_3$-$\underline{CH_3}$).

Example (12)

This Sheet Has Been Replaced



^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.58 (1H, s, broad, NH); 7.52-7.14 (10 H, m, Aryl-H);
5.52 (2H, s, N-CH_2-Aryl); 4.18 (2H, s, -CH_2-Aryl); 3.31 (1H, m, CH-Cyclopentyl);
2.21-1.50 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (13)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.38 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.08 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.6 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.69; 3.59 (8H, m, morpholin-H); 1.70 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (14)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.26 (1H, s, broad, NH); 7.38-7.14 (10 H, m, Aryl-H);
4.08 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.06 (2H, s, CH_2-Phenyl); 3.57; 2.46 (8H, m, -CH_2-Piperaz.); 3.52 (2H, s, N-CH_2-Phenyl); 1.70 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$);
0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (15)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 7.40-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.76 (3H, s, broad, NH, NH_2);
4.08 (2H, t, J = 7.5 Hz; N-$\underline{CH_2}CH_2$-CH_3); 4.06 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.48; 2.79 (8H, 2m, CH_2-Piper.); 1.90 (3H, s, $\underline{CH_3}COOH$); 1.70 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}$-CH_3); 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-CH_2CH_2-$\underline{CH_3}$).

Example (16)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.82 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.19 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.08 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.93; 3.43 (4H, 2m, 2 CH_2-0); 3.09 (1H, m, -CH-THP); 2.00-1.68 (4H, m, 2-CH_2-THP); 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, N-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (17)

This Sheet Has Been Replaced



^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.84 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.18 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.08 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 4.08-3.74 (4H, m, 2 CH_2-O-3THF); 3.62 (1H, m, CH-3 THF); 2.29 (2H, m, CH_2- 3 THF); 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, N $CH_2\underline{CH_3}$).

Example (18)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.64; 12.76 (2H, 2s, broad, 2NH); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.02 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.50 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (19)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.42; 13.20 (2H, 2s, broad, 2 NH); 8.24 (1H, s, H2);
3.20 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.17-1.50 (1H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (20)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.86 (1H, s, broad, NH); 8.22 (1H, s, H2); 3.58 (3H, s, N-CH_3); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.52 (8H, m, CH_2-cylcopentyl).

Example (21)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.04 (1H, s, broad, NH); 8.24 (1H, s, H2); 4.13 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.21 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.52 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (22)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.68 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3);3.20 (1H, m, CH-Cyclopropyl); 2.45 (3H, s, -CH_3); 2.12-1.52 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-CH_2-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (23)

This Sheet Has Been Replaced



^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.64 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3);3.20 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.80 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}$-CH_3); 2.13-1.52 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-$\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -CH_2-$\underline{CH_3}$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, -N-CH_2-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (24)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.88 (1H, s, broad, NH); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.13 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.19 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.09-1.52 (1=H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$);
0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (25)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.60 (1H, s, broad, NH); 7.43-7.14 (5H, m, Aryl-H);
4.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}(CH_2)_3$-CH_3); 4.19 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.40 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.31-1.24 (14H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2(\underline{CH_2})_3$-CH_3);
0.89 (3H, m, N-$(CH_2)_4$-$\underline{CH_3}$).

Example (26)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.85 (1H, s, broad, NH); 8.16 (1H, s, H6); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.15 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.59 (3H, s, N-CH_3).

Example (27)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.02 (1H, s, broad, NH); 8.19 (1H, s, H6); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.18 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 4.15 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.75 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (28)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.50, 12.92 (2H, 2s, broad, 2NH); 8.10 (1H, s, H6);

This Sheet Has Been Replaced



3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.17-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (29)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.18 (1H, s, H6); 3.59 (3H, s, C-CH_3); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.15-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (30)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.20 (1H, s, H6); 4.25 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_3); 3.27 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.21-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz, N-CH_2-$\underline{CH_3}$).

Example (31)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.74 (1H, s, broad, NH); 8.18 (1H, s, H6); 4.14 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.15-1.54 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-$\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-CH_2-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (33)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.37 (3H, s, -CH_3); 2.14-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (34)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.22 (1H, s, Hz); 4.13 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$);
2.75 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.74 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, CH_2-$\underline{CH_3}$); 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (35)

This Sheet Has Been Replaced



^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.74 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 2.17-1.51 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (36)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.58 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl);2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.15-1.50 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; $(CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$); 0.95; 0.90 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, $(CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$).

Example (37)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.13 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 3.05 (1H, m, CH-Isoprop.); 2.14-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.32 (6H, d, J = 7.5 Hz, CH_3-Isoprop.); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (38)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, Cyclopentyl-H); 2.70 (2H, t, J = 7.5 Hz, $\underline{CH_2}$-$CH_2CH_2CH_3$); 2.15-1.26 (14H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}$-CH_3, CH_2-$\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (6H, m, N-$CH_2CH_2CH_3$); $(-CH_2)_3$-$\underline{CH_3}$).

Example (39)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.40 (1H, m, CH -Cyclopentyl); 2.32-1.63 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.46 (9H, s, $C(CH_3)_3$; 1.02 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_3$).

Example (40)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.28 (1H, s, broad, NH); 8.26-7.45 (5H, m, Aryl-H);

This Sheet Has Been Replaced



4.14 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$);
1.76 (4H, m, (-$CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$); 0.98; 0.93 (6H, 2t, (-$CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$).

Example (41)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 7.44-7.05 (4H, m, Aryl-H); 4.13 (2H, s, CH_2-Phenyl);
4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2$-CH_3); 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2$-CH_3);
1.74 (4H, m, (-$CH_2\underline{CH_2}$-$CH_3)_2$); 0.95; 0.89 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, (CH_2CH_2-$\underline{CH_3})_2$).

Example (42)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.64 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz; N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.76 (4H, m, ($\underline{CH_2}CH_3)_2$);
1.73 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$));
2.29 (6H, m, (CH_2-$\underline{CH_3})_2$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (43)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.19 (1H, s, broad, NH); 8.31 (1H, s, H2);
8.16-7.38 (5H, m, Aryl-H); 4.21 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$);
1.83 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (44)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.78 (1H, s, broad, NH); 8.19-7.43 (5H, m, Aryl-H);
4.21 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.83 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$);
1.81 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.33 (3H, t, j = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$);
0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz, -N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (45)

This Sheet Has Been Replaced



^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.19-7.38 (5H, m, Aryl-H);
4.21 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.28 (1H, m, CH-Cyclopentyl);
2.19-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (46)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.26 (1H, s, Hz); 7.84; 7.10; 6.69 (3H, 3m, Furyl-H);
4.10 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.81 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$);
0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (47)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.56 (1H, s, broad, NH); 7.70; 6.91; 6.50 (3H, 3m, Furyl-H); 4.00 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.66 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$);
1.61 (2H, m, N-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_3); 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$);
0.77 (3H, t, J = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (48)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.84 (1H, s, broad, NH); 8.00; 7.18; 6.78 (3H, 3m, Furan-H); 4.26 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.37 (1H, m, CH-Cyclopentyl);
2.28-1.62 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$);
1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz; N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (49)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.84 (1H, s, broad, NH); 8.26 (1H, s, H2);
4.32 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.18 (1H, m, CH-Cyclopentyl);
2.09-1.52 (10 H,m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$);
0.83 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

This Sheet Has Been Replaced

Example (50)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.28 (1H, s, H6); 8.15 (1H, s, H2);
13.35 (2H, s, broad).

Example (51)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.74 (1H, s, broad, NH); 8.34 (1H, s, H6);
4.63 (2H, qu, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 3.33 (1H, m, CH-Cyclopentyl);
2.24-1.57 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.47 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (52)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.72 (1H, s, broad, NH); 8.34 (1H, s, H6);
4.53 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.34 (1H, m, CH-Cyclopentyl);
2.20-1.57 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.87 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$);
1.06 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (53)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.19 (1H, s, H6); 4.00 (3H, s, N-CH_3);
3.58 (3H, s, N-CH_3); 3.42 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.18-1.57 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (55)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.12 (1H, s, broad, NH); 8.44 (1H, s, Hz);
4.53 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.28 (1H, m, CH-Cyclopentyl);
2.17-1.55 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.87 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$);
1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

This Sheet Has Been Replaced



Example (56)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.28 (1H, s, H2); 4.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$);
4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.21 (1H, m, CH-Cyclopentyl).
2.12-1.57 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; (N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$);
0.92; 0.87 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, (N-$CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$).

Example (57)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 8.02 (1H, s, H2); 4.45 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$);
4.14 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl);
2.14-1.57 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; (N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$;
0.93; 0.89 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, (N-$CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$;

This Sheet Has Been Replaced

The following Table contains K_iA_1 (human) and K_iA_2 (rat) receptor binding values.

Table 20:

Example No.:	K_iA_1 [nM]	K_iA_2 [nM]
7	8,1	158
8	1,9	363
9	1,4	422
10	1,7	730
11	8,3	345
13	5,2	82
25	10,3	1231
30	81,5	3292
36	5,8	731
37	6,4	307
38	6,4	532
39	6,0	539
48	11,4	4455

The following Table contains K_iA_1 (human) receptor binding values.

Table 21:

Example No.	K_iA_3 [nM]
3	4,7
4	2,3
6	2
12	20
19	3,8
23	2
25	26
38	22
65	3
68	30
78	5,3
82	25

This Sheet Has Been Replaced

The compounds of general formula (I) may be used on their own or combined with other active substances according to the invention, possibly also together with other pharmacologically active substances. Suitable preparations include, for example, tablets, capsules, suppositories, solutions, syrups, emulsions or dispersible powders. Corresponding tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance or substances with known excipients such as inert diluents, e.g. calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc, and/or agents for achieving delayed release such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate or polyvinyl acetate. The tablets may also be made up of several layers.

Coated tablets may be prepared analogously by coating cores produced in the same way as the tablets with agents conventionally used in tablet coatings, e.g. collidone or shellack, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities, the core may also be made up of several layers. Similarly, the tablet coating may be made up of several layers to achieve delayed release, in which case the excipients used for the tablets may be used.

Syrups of the active substances according to the invention or combinations of active substances may additionally contain a sweetener such as saccharin, cyclamate, glycerol or sugar and a flavouring improving agent, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethylcellulose, wetting agents, e.g. condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

This Sheet Has Been Replaced



This Sheet Has Been Replaced

Injectable solutions are produced in the usual way, e.g. by adding preservatives such as p-hydroxybenzoates or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid and are transferred into injection vials or ampoules.

The capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may be produced by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

Suitable suppositories may be prepared, for example, by mixing with carriers intended for this purpose such as neutral fats or polyethyleneglycol or derivatives thereof.

A therapeutically active daily dose is between 1 and 800 mg, preferably 10 to 300 mg per adult.

The Examples which follow illustrate the invention without restricting its scope:

Examples of pharmaceutical formulations

A)

Tablets	per Tablet
Active substance	100 mg
Lactose	140 mg
Corn starch	240 mg
Polyvinylpyrrolidone	15 mg
Magnesium stearate	5 mg
	500 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, and then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, moist-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and

This Sheet Has Been Replaced

the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed into tablets of suitable shape and size.

B) Tablets

	per Tablet
Active substance	80 mg
Corn starch	190 mg
Lactose	55 mg
Microcrystalline cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone	15 mg
Sodium carboxymethyl starch	23 mg
Magnesium stearate	2 mg
	400 mg

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and processed with the remaining corn starch and water to form a granulated material which is dried and screened. The sodium carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added to this, then mixed together and the mixture is compressed to form tablets of suitable size.

C) Coated tablets

	per coated tablet
Active substance	5 mg
Corn starch	41.5 mg
Lactose	30 mg
Polyvinylpyrrolidone	3 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
	80 mg

The active substance, corn starch, lactose and polyvinylpyrrolidone are thoroughly mixed and moistened with water. The moist mass is pressed through a 1 mm mesh screen, dried at about 45°C and the granules are then

passed through the same screen again. After the addition of magnesium stearate, curved tablet cores measuring 6 mm in diameter are pressed out in a tablet making machine. The tablet cores thus produced are coated in known manner with a covering consisting essentially of sugar and talc. The finished coated tablets are polished with wax.

D) Capsules	per capsule
Active substance	50 mg
Corn starch	268.5 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
	320 mg

The substance and corn starch are mixed together and moistened with water. The moist mass is screened and dried. The dry granules are screened and mixed with magnesium stearate. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

E) Ampoule solution

Active substance	50	mg
Sodium chloride	50	mg
Water for injections	5	ml

The active substance is dissolved at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 in water and sodium chloride is added to render the solution isotonic. The resulting solution is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are subsequently sterilised and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

F) Suppositories

Active substance	50	mg
Solid fat	1650	mg
	1700	mg

The hard fat is melted. At 40°C the ground active substance is homogeneously dispersed therein. It is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository moulds.

G) Oral Suspension

Active substance	50	mg
Hydroxyethylcellulose	50	mg
Sorbic acid	5	mg
(70%) Sorbitol	600	mg
Glycerol	200	mg
Flavouring	15	mg
Water ad	5	ml

Distilled water is heated to 70°C. Hydroxyethylcellulose is dissolved therein with stirring. After the addition of

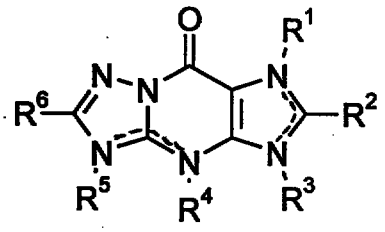
sorbitol solution and glycerol the mixture is cooled to ambient temperature. At ambient temperature the sorbic acid, flavouring and substance are added. To eliminate air from the suspension it is evacuated with stirring.

This Sheet Has Been Replaced

This Sheet Has Been Replaced

Claims

1. Triazolopurines of general formula (I)



(I)

wherein

R^1 or R^3 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{1-10}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl, an optionally substituted C_{4-8}-cycloalkenyl or an optionally substituted C_{6-8}-cycloalkynyl;

R^1 or R^3 denotes an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkenyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl or an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatoms one or more atoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, the heterocycle being linked via a carbon atom of the ring;

R^1 or R^3 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy-carbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonyl, A-O-CO- wherein A denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as

* C L M S *

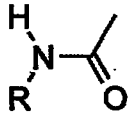
This Sheet Has Been Replaced

heteroatoms one or more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, wherein A is linked via a carbon atom of the ring,

R^1 or R^3 is an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyl, C_{2-10}-alkenylsulphonyl, C_{2-10}-alkynylsulphonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyl, a group A-SO_2- wherein A is as hereinbefore defined and is linked via a carbon atom of the ring;

R^1 or R^3 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynylcarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylcarbonyl, a group A-CO- wherein A is as hereinbefore defined;

R^1 or R^3 denotes a group of general formula



wherein

R denotes hydrogen, phenyl, substituted phenyl, an optionally substituted benzyl, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched C_{1-10}-alkyl, preferably C_{1-4}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl group which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, amino or substituted amino;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

R^2 denotes hydrogen, hydroxy, amino, halogen, nitro, CF_3, COOH, mercapto, C_{1-6}-alkylmercapto, an optionally substituted C_{1-10}-alkyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl, an optionally substituted C_{5-8}-cycloalkanone, an optionally substituted C_{4-8}-cycloalkenyl, an optionally substituted C_{6-8}-cycloalkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkenyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl, or C_{3-8}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl;

R^2 denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatom one or more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, wherein the nitrogen may optionally be substituted and the heterocyclic group may be linked via a carbon or nitrogen atom directly or via a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or C_{2-6}-alkynyl bridge;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyl, C_{2-10}-alkenylsulphonyl or C_{2-10}-alkynylsulphonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyl, an optionally substituted heteroarylsulphonyl or an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyl;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyloxy, C_{2-10}-alkenylsulphonyloxy or C_{2-10}-alkynylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyloxy, an

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyloxy or an optionally substituted heteroarylsulphonyloxy;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonylamino, C_{2-10}-alkenylsulphonylamino or C_{2-10}-alkynylsulphonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonylamino, or an optionally substituted heteroarylsulphonylamino;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonyl, C_{1-10}-dialkylaminocarbonyl, C_{1-10}-alkyl-C_{2-10}-alkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-alkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-dialkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-alkynylaminocarbonyl or C_{1-10}-alkyl-C_{2-10}-alkynylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonyl, or an optionally substituted heteroarylaminocarbonyl;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonylamino, C_{2-10}-alkenyloxycarbonylamino or C_{2-10}-alkynyloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonylamino or an optionally substituted heteroaryloxycarbonylamino;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonyloxy, C_{2-10}-alkenylaminocarbonyloxy or C_{2-10}-alkynylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonyloxy or an optionally substituted heteroarylaminocarbonyloxy;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyl-N-amidino, C_{2-10}-alkenyl-N-amidino or C_{2-10}-alkynyl-N-amidino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl-N-amidino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-N-amidino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl-N-amidino or an optionally substituted heteroaryl-N-amidino;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxy, C_{2-10}-alkenyloxy or C_{2-10}-alkynyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxy or an optionally substituted heteroaryloxy;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonyl, C_{2-10}-alkenyloxycarbonyl or C_{2-10}-alkynyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonyl or an optionally substituted heteroaryloxycarbonyl;

R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyloxy, C_{2-10}-alkenylcarbonyloxy or C_{2-10}-alkynylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyloxy, an

* C L M S *

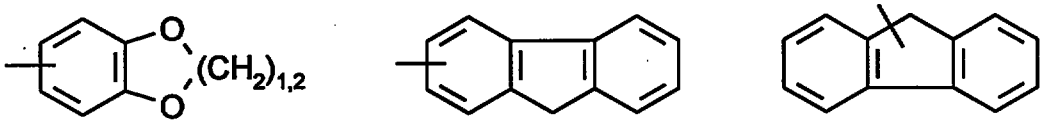
This Sheet Has Been Replaced

optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl-carbonyloxy or an optionally substituted heteroarylcarbonyloxy;

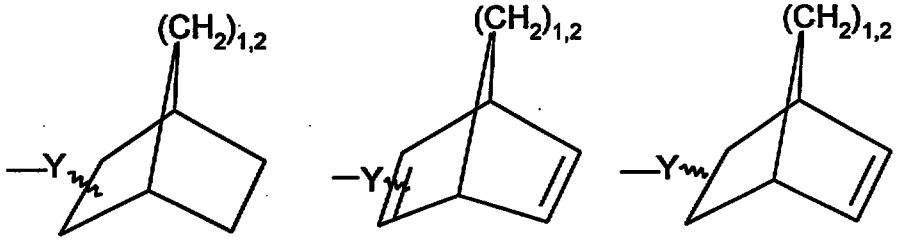
R^2 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylthio, C_{2-10}-alkenylthio or C_{2-10}-alkynylthio, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylthio, an optionally substituted C_{6-10}-arylthio, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylthio or an optionally substituted heteroarylthio;

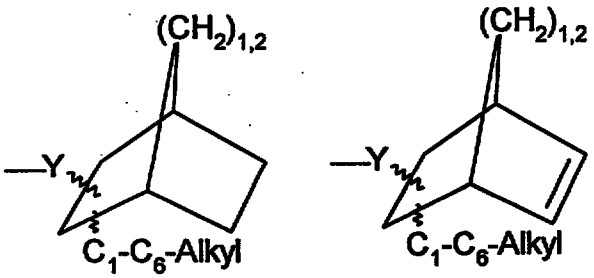
R^2 denotes an optionally substituted amine, preferably NR^8R^9;

R^2 denotes an optionally substituted group of the formula



R^2 denotes an optionally substituted group of the formula



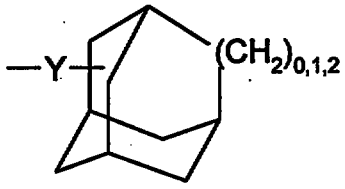


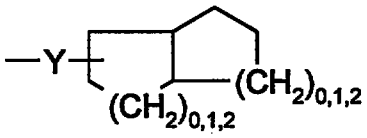
* C L M S *

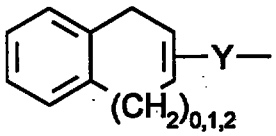
This Sheet Has Been Replaced

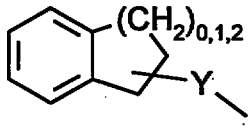
wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably up to 4 carbon atoms in the chain;

R^2 denotes an optionally substituted group of the formula









wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably up to 4 carbon atoms in the chain;

R^4 or R^5 denotes a hydrogen atom, an optionally substituted C_{1-10}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl, an optionally substituted C_{4-8}-cycloalkenyl or an optionally substituted C_{6-8}-cycloalkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkenyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl or an optionally substituted heteroaryl;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatoms one of more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, the heterocyclic group being bound via a carbon atom of the ring;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

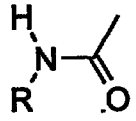
R^4 or R^5 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy-carbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonyl;

R^4 or R^5 denotes A-O-CO- wherein A denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatoms one or more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyl, C_{2-10}-alkenylsulphonyl, C_{2-10}-alkynylsulphonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyl, a group A-SO_2- wherein A is as hereinbefore defined and is linked via a carbon atom of the ring;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynylcarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylcarbonyl, a group A-CO- wherein A is as hereinbefore defined;

R^4 or R^5 denotes a group of general formula



* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

wherein

R denotes hydrogen, phenyl, substituted phenyl, an optionally substituted benzyl, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched C_{1-10}-alkyl, preferably C_{1-4}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl group, which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, amino or substituted amino;

R^6 denotes hydrogen, hydroxy, -CHO, amino, halogen, nitro, CF_3, COOH, mercapto, C_{1-6}-alkylmercapto, an optionally substituted C_{1-10}-alkyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl, an optionally substituted C_{5-8}-cycloalkanone, an optionally substituted C_{4-8}-cycloalkenyl, an optionally substituted C_{6-8}-cycloalkynyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkenyl, C_{6-10}-aryl-C_{2-6}-alkynyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-8}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl or C_{3-8}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl;

R^6 denotes an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains as heteroatom one or more atoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur, wherein the nitrogen may optionally be substituted and the heterocyclic group may be linked via a carbon atom or nitrogen atom directly or via a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or C_{2-6}-alkynyl bridge;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyl, C_{2-10}-alkenylsulphonyl or C_{2-10}-alkynylsulphonyl, an optionally substituted

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

C_{3-8}-cycloalkylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyl or an optionally substituted heteroarylsulphonyl;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonyloxy, C_{2-10}-alkenylsulphonyloxy or C_{2-10}-alkynylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonyloxy or an optionally substituted heteroarylsulphonyloxy;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylsulphonylamino, C_{2-10}-alkenylsulphonylamino or C_{2-10}-alkynylsulphonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylsulphonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-arylsulphonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylsulphonylamino or an optionally substituted heteroarylsulphonylamino;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonyl, C_{1-10}-dialkylaminocarbonyl, C_{1-10}-alkyl-C_{2-10}-alkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-alkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-dialkenylaminocarbonyl, C_{2-10}-alkynylaminocarbonyl or C_{1-10}-alkyl-C_{2-10}-alkynylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonyl or an optionally substituted heteroarylaminocarbonyl;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonylamino, C_{2-10}-alkenylaminocarbonylamino or C_{2-10}-alkynylaminocarbonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonylamino or an optionally substituted heteroarylaminocarbonylamino;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonylamino, C_{2-10}-alkenyloxycarbonylamino or C_{2-10}-alkynyloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonylamino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonylamino or an optionally substituted heteroaryloxycarbonylamino;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylaminocarbonyloxy, C_{2-10}-alkenylaminocarbonyloxy or C_{2-10}-alkynylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylaminocarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylaminocarbonyloxy or an optionally substituted heteroarylaminocarbonyloxy;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyl-N-amidino, C_{2-10}-alkenyl-N-amidino or C_{2-10}-alkynyl-N-amidino, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyl-N-amidino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-N-amidino, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyl-N-amidino or an optionally substituted heteroaryl-N-amidino;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxy, C_{2-10}-alkenyloxy or C_{2-10}-alkynyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxy or an optionally substituted heteroaryloxy;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkenylcarbonyl, an optionally substituted C_{2-10}-alkynylcarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylcarbonyl;

R^6 denotes a group A-CO- wherein A is as hereinbefore defined;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkyloxycarbonyl, C_{2-10}-alkenyloxycarbonyl or C_{2-10}-alkynyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkyloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryloxycarbonyl, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkyloxycarbonyl or an optionally substituted heteroaryloxycarbonyl;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyloxy, C_{2-10}-alkenylcarbonyloxy or C_{2-10}-alkynylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyloxy, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}alkyl-carbonyloxy or an optionally substituted heteroarylcarbonyloxy;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylthio, C_{2-10}-alkenylthio or C_{2-10}-alkynylthio, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylthio, an optionally substituted C_{6-10}-arylthio, an optionally substituted C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylthio or an optionally substituted heteroarylthio;

R^6 denotes an optionally substituted C_{1-10}-alkylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl, C_{2-10}-alkenylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl or C_{2-10}-alkynylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl, an optionally substituted C_{3-8}-cycloalkylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl, an optionally substituted C_{6-10}-arylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl, C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl or heteroarylcarbonyloxy-C_{1-6}-alkyl;

R^6 denotes an optionally substituted group of the formula

$$R^{10}O-B-(CH_2)_n-$$

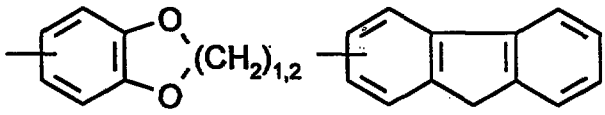
wherein n=1, 2, 3 or 4, where B denotes a C_{6-10}-aryl or a single bond;

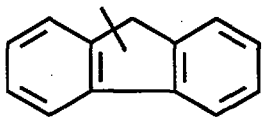
R^6 denotes an optionally substituted amine, preferably NR^8R^9;

R^6 denotes an optionally substituted group of the formula

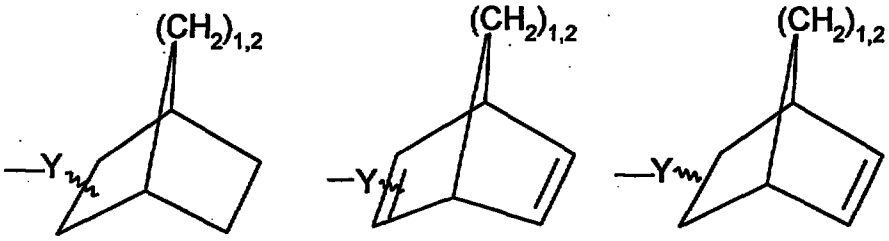
* C L M S *

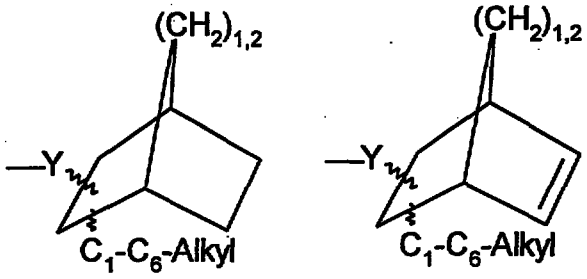
This Sheet Has Been Replaced





R^6 denotes an optionally substituted group of the formula



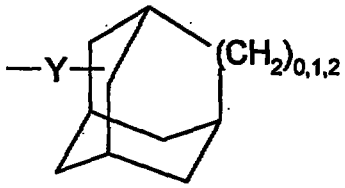


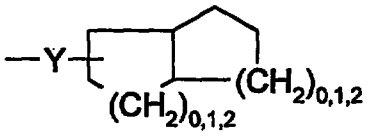
wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably 4 carbon atoms in the chain;

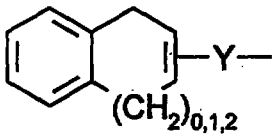
R^6 is an optionally substituted group of the formula

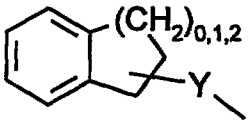
* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced









wherein Y is a single bond or an alkylene, an alkenylene or an alkynylene having up to 6, preferably 4 carbon atoms in the chain;

R^8 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched alkyl, alkenyl or alkynyl group having up to 10 carbon atoms, preferably an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, benzyl, substituted benzyl, amino, substituted amino or C_{1-8}-alkyloxy, preferably C_{1-4}-alkyloxy, or $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ wherein m = 1, 2, 3 or 4;

R^8 denotes a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which is carbon linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $=O$, $-COOH$, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^8 denotes a bicyclic heterocyclic group which is C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

sulphur and is optionally mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$;

R^9 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched alkyl, alkenyl or alkynyl group having up to 10, preferably 1 to 4 carbon atoms, which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, benzyl, substituted benzyl, amino, substituted amino, C_{1-8}-, preferably C_{1-4}-alkoxy, or $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ wherein m equals 1, 2, 3 or 4;

R^9 denotes a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which is carbon linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, NH_2, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^9 denotes a bicyclic heterocyclic group which is C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and is optionally mono- or polysubstituted, preferably monosubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$;

or

R^8 and R^9 together with the nitrogen atom form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

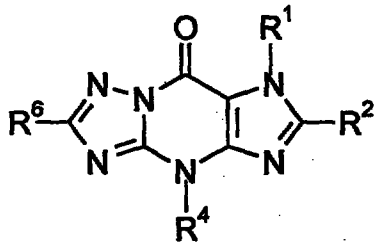
which may contain as further heteroatoms nitrogen, oxygen or sulphur, whilst the heterocyclic group may be substituted by a branched or unbranched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, preferably methyl, or may carry one of the following groups

$-(CH_2)_n$-phenyl,
$-(CH_2)_n-NH_2$, =O, a ketal - preferably $-O-CH_2-CH_2-O-$,
$-(CH_2)_nNH-C_{1-4}$-alkyl,
$-(CH_2)_n-N(C_{1-8}\text{-alkyl})_2$,
$-(CH_2)_n-NHCOOR^{10}$, (n = 2, 3, 4), halogen,
$-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$,
-OH, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2-R^{10}$;

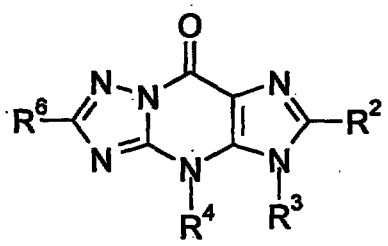
R^{10} denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, C_{2-4}-alkenyl, C_{2-4}-alkynyl, a benzyl or phenyl group which is optionally mono- or polysubstituted by OCH_3,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers and diastereomers thereof and their mixtures, as well as optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of general formulae (Ia) to (Id)



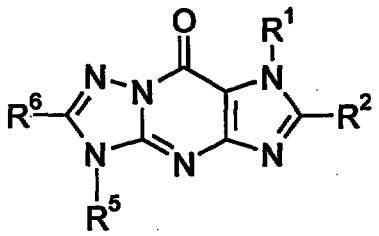
(Ia)



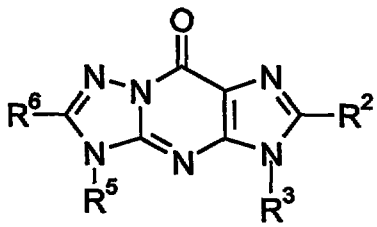
(Ib)

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced



(Ic)



(Id)

wherein

R^1 or R^3 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or benzyl;

R^2 denotes hydrogen, a C_{1-8}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl or C_{2-8}-alkynyl group which may optionally be substituted, by -CN, $-CH_2NR^8R^9$, -OH (polysubstitution also possible), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, $-NHCOOR^{10}$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONH-phenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, =O, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $OCONR^8R^9$, optionally mono- or poly-substituted, preferably mono-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^2 denotes phenyl-C_{1-6}-alkyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by one or more, of the group C_{1-3}-alkyl, -CN, $-NR^8R^9$, $-NO_2$, -OH, $-OR^{10}$, $-CH_2-NH-SO_2-R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CF_3$, cyclopropyl, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

$-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, optionally mono- or poly-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^2 denotes C_{3-7}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the cycloalkyl group is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by one or more, of the groups -CN, $-NR^8R^9$, =O, -OH, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^2 denotes a group of the formula

A-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{2-6}-alkenyl, A-CONH-C_{2-6}-alkynyl, A-NH-CO-C_{1-6}-alkyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkenyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkynyl, A-C_{2-6}-alkenylene, A-C_{2-6}-alkynylene or A-, wherein A is a C- or N-linked 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains one or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or poly-substituted by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, a ketal, ethyleneketal,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

-COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CON^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$ or $-CONR^8R^9$;

R^2 denotes C_{3-7}-cycloalkyl, which may optionally be substituted by =O, -OH, $-OR^{10}$, $-OCOR^{10}$ or -OCO-pyridyl;

R^2 denotes phenyl which is optionally substituted by -OH, halogen, $-OR^{10}$, C_{1-4}-alkyl, $-NH_2$, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-OCH_2COOR^{10}$, -CN or $-OCH_2CONR^8R^9$;

R^2 denotes a norbornane, norbornene, C_{3-6}-dicycloalkylmethyl, preferably dicyclopropylmethyl, adamantane or noradamatane group optionally substituted by C_{1-4}-alkyl;

R^2 denotes -CH=CH-phenyl in which the phenyl ring is mono- or polysubstituted by methoxy, hydroxy or halogen;

R^2 is a [3.3.0]-bicyclooctane;

R^2 is a C-linked piperidine or furan;

R^2 is an amine of general formula NR^8R^9;

R^4 or R^5 denotes hydrogen, an optionally branched C_{1-8}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl or C_{2-8}-alkynyl group which is substituted by -CN, $-CH_2NR^8R^9$, -OH (polysubstitution also possible), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONH-phenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

=O, -CH=NOH, -CH=NOR^{10}, -COR^{11}, -CH(OH)R^{11}, -CH(OR^{10})$_2$, -CH=CH-R^{12}, -OCONR^{8}R^9, optionally mono- or poly-, methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^4 or R^5 denotes phenyl-C$_{1-6}$-alkyl, phenyl-C$_{2-6}$-alkenyl or phenyl-C$_{2-6}$-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted either directly or via a C$_{1-4}$-alkylene bridge by one or more, preferably one of the groups, -C$_{1-3}$-alkyl, -CN, -NR^{8}R^9, -NO$_2$, -OH, -OR^{10}, -CH$_2$-NH-SO$_2$-R^{10}, -NHCOR^{10}, -NHCONR^{8}R^9, halogen, -OCOR^{10}, -OCO-pyridyl, -OCH$_2$COOH, -OCH$_2$COOR^{10}, -CH$_2$OCOR^{10}, -SO$_2$R^7, -OCH$_2$-CONR^{8}R^9, -OCH$_2$CH$_2$OH, -OCH$_2$-CH$_2$-NR^{8}R^9, -CONHSO$_2$R^{10}, -OCH$_2$CH$_2$OR^{10}, -COOH, -COOR^{10}, -CF$_3$, cyclopropyl, -CONR^{8}R^9, -CH$_2$OH, -CH$_2$OR^{10}, -CHO, -SR^{10}, -SOR^{10}, -SO$_2$R^{10}, -SO$_3$H, -SO$_2$NR^{8}R^9, -OCH$_2$-CH$_2$OCOR^{10}, -CH=NOH, -CH=NOR^{10}, -COR^{11}, -CH(OH)R^{11}, -CH(OR^{10})$_2$, -NHCOOR^{10}, -CH$_2$CONHSO$_2$R^{10}, -CH=CH-R^{12}, -OCONR^{8}R^9, -CH$_2$-O-CONR^{8}R^9, -CH$_2$-CH$_2$-O-CONR^{8}R^9, optionally mono- or poly-, methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^4 or R^5 denotes an optionally substituted C$_{3-7}$-cycloalkyl group;

R^4 or R^5 denotes C$_{3-7}$-cycloalkyl-C$_{1-6}$-alkyl, C$_{3-7}$-cycloalkyl-C$_{2-6}$-alkenyl, C$_{3-7}$-cycloalkyl-C$_{2-6}$-alkynyl, wherein the cycloalkyl group is optionally substituted either directly or via a C$_{1-4}$-alkylene bridge by -CN, -NR^{8}R^9, =O, -OH, -OR^{10}, -NR^{8}R^9, -NHCOR^{10}, -NHCONR^{8}R^9, halogen, -OCOR^{10}, -OCO-pyridyl, -OCH$_2$COOH, -OCH$_2$COOR^{10}, -CH$_2$OCOR^{10}, -SO$_2$R^7, -OCH$_2$-CONR^{8}R^9, -OCH$_2$CH$_2$OH, -OCH$_2$-CH$_2$-NR^{8}R^9, -OCH$_2$CH$_2$OR^{10}, -COOH, -COOR^{10}, -CONR^{8}R^9, -CH$_2$OH, -CH$_2$OR^{10}, -CHO, -SR^{10}, -SOR^{10}, -SO$_2$R^{10}, -SO$_3$H, -SO$_2$NR^{8}R^9, -OCH$_2$-CH$_2$OCOR^{10}, -CH=NOH, -CH=NOR^{10}, -COR^{11}, -CH(OH)R^{11}, -CONHSO$_2$R^{10},

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

$-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, optionally mono- or poly-, methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^4 or R^5 denotes a group of the formula

$A-C_{1-6}$-alkyl, $A-CONH-C_{1-6}$-alkyl, $A-CONH-C_{2-6}$-alkenyl, $A-CONH-C_{2-6}$-alkynyl, $A-NH-CO-C_{1-6}$-alkyl, $A-NH-CO-C_{2-6}$-alkenyl, $A-NH-CO-C_{2-6}$-alkynyl, $A-C_{2-6}$-alkenyl or $A-C_{2-6}$-alkynyl, wherein A is a C- or N-linked heterocyclic group which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted by C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, a ketal, ethyleneketal, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$ or $-CONR^8R^9$;

R^6 denotes hydrogen, a C_{1-8}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl or C_{2-8}-alkynyl group which is substituted by -CN, $-CH_2NR^8R^9$, -OH (polysubstitution also possible), $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, $-NHCOOR^{10}$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-S-R^7$, -NHCONH-phenyl, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SO_2-CH_2-CH_2-O-COR^{10}$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-SO_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, optionally mono- or poly-, methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^6 denotes phenyl-C_{1-6}-alkyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted either directly or via a

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

C_{1-4}-alkylene bridge by one or more of the groups, C_{1-3}-alkyl, -CN, NR^8R^9, $-NO_2$, -OH, $-OR^{10}$, $-CH_2-NH-SO_2-R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCOpyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CF_3$, cyclopropyl, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH_2CONHSO_2R^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CO-R^{10}$, $-CO-C_{1-4}$-alkyl-NR^8R^9, optionally mono- or poly-methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^6 denotes C_{3-7}-cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkenyl or C_{3-7}-cycloalkyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the cycloalkyl group is optionally substituted either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge by one or more of the groups -CN, $-NR^8R^9$, =O, -OH, $-OR^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NHCOR^{10}$, $-NHCONR^8R^9$, halogen, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOR^{10}$, $-CH_2OCOR^{10}$, $-SO_2R^7$, $-OCH_2-CONR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2-CH_2-NR^8R^9$, $-OCH_2CH_2OR^{10}$, -COOH, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{10}$, -CHO, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^8R^9$, $-OCH_2-CH_2OCOR^{10}$, -CH=NOH, $-CH=NOR^{10}$, $-COR^{11}$, $-CH(OH)R^{11}$, $-CONHSO_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})_2$, $-NHCOOR^{10}$, $-CH=CH-R^{12}$, $-OCONR^8R^9$, $-CH_2-O-CONR^8R^9$, $-CH_2-CH_2-O-CONR^8R^9$ or methyl-substituted 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane;

R^6 denotes a group of the formula

A-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{1-6}-alkyl, A-CONH-C_{2-6}-alkenyl, A-CONH-C_{2-6}-alkynyl, A-NH-CO-C_{1-6}-alkyl, A-NH-CO-C_{2-6}-alkenyl,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

A-NH-CO-C_{2-6}-alkynyl, A-C_{2-6}-alkenyl or A-C_{2-6}-alkynyl or A-,
wherein A is a C- or N-linked 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which contains one or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$, -OH, =O, a ketal, ethyleneketal, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-COR^{11}$, $-SO_2-R^{10}$ or $-CONR^8R^9$;

R^6 denotes -CHO, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$;

R^6 denotes C_{3-7}-cycloalkyl optionally substituted by =O, -OH, $-OR^{10}$, $-OCOR^{10}$ or -OCO-pyridyl;

R^6 denotes phenyl optionally substituted by -OH, halogen, $-OR^{10}$, C_{1-4}-alkyl, preferably $-CH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-OCH_2COOR^{10}$, -CN or $-OCH_2CONR^8R^9$;

R^6 denotes a norbonane, norbornene, C_{3-6}-dicycloalkylmethyl, preferably dicyclopropylmethyl, adamantane or noradamantane group optionally substituted by C_{1-4}-alkyl;

R^6 denotes -CH=CH-phenyl, wherein the phenyl ring may be mono- or polysubstituted by methoxy, hydroxy or halogen;

R^6 denotes a [3.3.0]-bicyclooctane;

R^6 denotes a C-linked piperidine or furan;

R^7 denotes C_{1-4}-alkyl which is optionally substituted by -OH, $-OCOR^{10}$, -OCO-pyridyl, $-NH_2$,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

$-NR^8R^9$ or $-NHCOR^{10}$, preferably $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2CH_2OCOR^{10}$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ or $-CH_2-CH_2CH_2OCOR^{10}$;

R^8 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched alkyl, alkenyl or alkynyl group having up to 10 carbon atoms, which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, benzyl, substituted benzyl, amino, substituted amino or C_{1-8}-alkoxy, preferably C_{1-4}-alkoxy, or $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ where m = 1, 2, 3 or 4;

R^8 denotes a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which is C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain, and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^8 denotes a bicyclic heterocyclic group C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain, which contains one or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^9 denotes hydrogen, an optionally substituted C_{3-6}-cycloalkyl group, a branched or unbranched alkyl, alkenyl or alkynyl group having up to 10 carbon atoms, which may optionally be substituted by hydroxy, phenyl, substituted phenyl, benzyl, substituted benzyl, amino,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

substituted amino or C_{1-8}-alkoxy, preferably C_{1-4}-alkoxy, or $-(CH_2)_m-NHCOOR^{10}$ wherein m is 1, 2, 3 or 4;

R^9 denotes a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic group which is C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain, and which contains one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$;

R^9 denotes a bicyclic heterocyclic group C-linked directly or via a C_{1-4}-alkyl chain, which contains one or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and may optionally be mono- or polysubstituted, by benzyl, optionally substituted benzyl, C_{1-4}-alkyl, halogen, $-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, =O, -COOH, $-SO_3H$ or $-COOR^{10}$,
or
R^8 and R^9 together with the nitrogen atom form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring which may contain nitrogen, oxygen or sulphur as additional heteroatoms, whilst the heterocyclic group may be substituted by a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group, or may carry one of the following groups:

$-(CH_2)_n$-phenyl,
$-(CH_2)_n-NH_2$, =O, a ketal - preferably $-O-CH_2-CH_2-O-$,
$-(CH_2)_nNH-C_{1-4}$-alkyl,
$-(CH_2)_n-N(C_{1-8}\text{-alkyl})_2$,
$-(CH_2)_n-NHCOOR^{10}$, (n = 1, 2, 3, 4), halogen,
$-OR^{10}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NR^8R^9$,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

-OH, -COOH, $-SO_3H$, $-COOR^{10}$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2-R^{10}$;

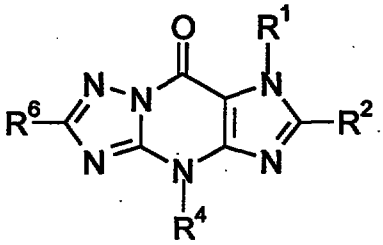
R^{10} denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, C_{2-4}-alkenyl, C_{2-4}-alkynyl, a benzyl or phenyl group which is optionally mono- or polysubstituted by OCH_3;

R^{11} denotes C_{1-4}-alkyl, C_{2-4}-alkenyl, C_{2-4}-alkynyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted benzyl or C_{3-6}-cycloalkyl;

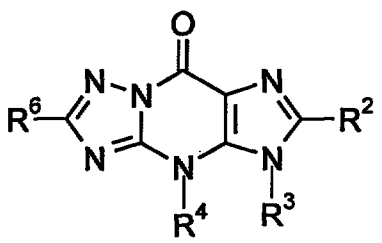
R^{12} denotes $-COOR^{10}$, $-CH_2OR^{10}$, $-CONR^8R^9$, hydrogen, C_{1-3}-alkyl, optionally substituted phenyl or $-CH_2NR^8R^9$,

optionally in the form of the racemates, enantiomers and diastereomers thereof and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

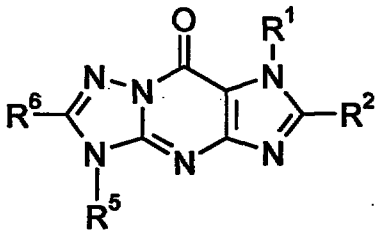
3. Compounds of general formulae (Ia) to (Id)



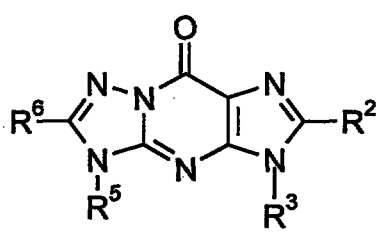
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

wherein

R^1 or R^3 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or benzyl;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

R^2 denotes hydrogen, C_{1-8}-alkyl, preferably C_{1-6}-alkyl;

R^2 denotes phenyl which is optionally substituted by halogen, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, hydroxy or NR^8R^9;

R^2 denotes phenyl-C_{1-6}-alkyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, hydroxy or NR^8R^9;

R^2 denotes an amine of formula NR^8R^9;

R^2 denotes a 5- or 6-membered heterocyclic group which is optionally C- or N-linked either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge, containing one or more heteroatoms selected from the group comprising nitrogen or oxygen and optionally substituted by benzyl or C_{1-4}-alkyl;

R^2 denotes a C_{3-6}-cycloalkyl which may optionally be substituted by =O, hydroxy, C_{1-4}-alkyl or C_{1-4}-alkyloxy;

R^2 denotes norbornane, norbornene, adamantane or noradamantane optionally substituted by C_{1-4}-alkyl;

R^4 or R^5 denotes hydrogen, C_{1-8}-alkyl, phenyl-C_{1-4}-alkyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl- C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by halogen, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

R^6 denotes hydrogen, C_{1-8}-alkyl, wherein the alkyl chain may be substituted by halogen, hydroxy, =O, C_{1-4}-alkyloxy, NR^8R^9, phenyloxy, -O-phenyl-C_{1-4}-alkyloxy, benzyloxy, -O-benzyl-O-C_{1-4}-alkyloxy, -OCO-C_{1-4}-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-benzyl, -OCO-pyridyl, -O-C_{2-4}-alkylene, -CO-C_{1-4}-alkyl, -CHO, =NOH, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CONR^8R^9$, -NHCO-C_{1-4}-alkyl, -NHCO-phenyl, -CO-C_{1-4}-alkyl-NR^8R^9, $-SO_2OH$, $-SO_2$-C_{1-4}-alkyl or $-SO_2$-phenyl;

R^6 denotes phenyl which may optionally be substituted by halogen, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, benzyloxy, phenyloxy, $-NR^8R^9$, -OCO-C_{1-4}-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-benzyl, -OCO-pyridyl, -O-C_{2-4}-alkylene, -CO-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-alkyl-NH_2, -C_{1-4}-alkyl-OH, -C_{1-4}-alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CONR^8R^9$, -CO-C_{1-4}-alkyl-NH_2, $-SO_2OH$, $-SO_2$-C_{1-4}-alkyl or $-SO_2$-phenyl;

R^6 denotes phenyl-C_{1-4}-alkyl, phenyl-C_{2-6}-alkenyl or phenyl-C_{2-6}-alkynyl, wherein the phenyl ring may optionally substituted by halogen, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, benzyloxy, phenyloxy, $-NR^8R^9$, -OCO-C_{1-4}-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-benzyl, -OCO-pyridyl, -O-C_{2-4}-alkylene, -CO-C_{1-4}-alkyl, -C_{1-4}-alkyl-NR^8R^9, -C_{1-4}-alkyl-OH, -C_{1-4}-alkyl=NOH, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CONR^8R^9$, -CO-C_{1-4}-alkyl-NH_2, $-SO_2OH$, $-SO_2$-C_{1-4}-alkyl or $-SO_2$-phenyl;

R^6 denotes a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally C- or N-linked either directly or via a C_{1-4}-alkylene bridge, which contains one, two or three heteroatoms selected from nitrogen or

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

oxygen and is optionally mono- or polysubstituted by benzyl or C_{1-4}-alkyl;

R^6 denotes a C_{3-6}-cycloalkyl or C_{3-6}-cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl group which may optionally be substituted by =O, hydroxy, C_{1-4}-alkyl or C_{1-4}-alkyloxy;

R^6 denotes norbornyl, norbornenyl, adamantyl or noradamantyl optionally substituted by C_{1-4}-alkyl;

R^6 denotes -CHO, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl or -CONR^{8}R^9;

R^6 denotes an amine of general formula NR^{8}R^9;

R^8 denotes hydrogen, a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group;

R^8 denotes a C-linked 5- or 6-membered heterocyclic group which contains one, two or three heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen and sulphur and is optionally substituted by benzyl, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, halogen, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH or =O;

R^9 denotes hydrogen, a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group;

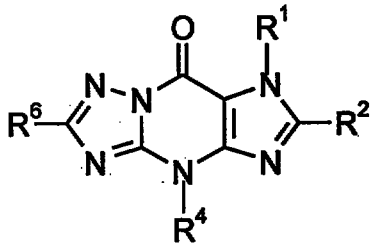
R^9 denotes a C-linked 5- or 6-membered heterocyclic group which contains one, two or three heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen or sulphur and is optionally substituted by benzyl, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, halogen, -CN, -NO_2, -NH_2, -OH or =O;
or

* C L M S *

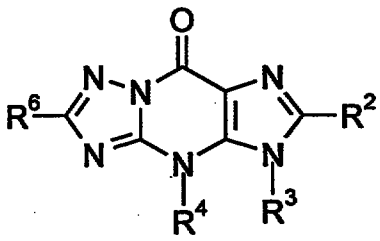
This Sheet Has Been Replaced

R^8 and R^9 together with the nitrogen atom form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring which may contain nitrogen or oxygen as additional heteroatoms, whilst the heterocyclic group may be substituted by a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group, preferably methyl, or by a $-(CH_2)_{1-4}$-phenyl group, preferably benzyl,
optionally in the form of their racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

4. Compounds of general formulae (Ia) and (Ib)



(Ia)



(Ib)

wherein

R^1 or R^3 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or benzyl;

R^2 denotes hydrogen or C_{1-6}-alkyl,

R^2 denotes cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentanone, cyclohexanone, hydroxycyclopentane or hydrocyclohexane;

R^2 denotes a morpholine group optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, a piperidinyl group, a piperazinyl group optionally substituted by benzyl or C_{1-4}-alkyl, pyridyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or furyl;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

R^2 denotes a phenyl group optionally substituted by C_{1-4}-alkyl, halogen or hydroxy;

R^2 denotes a phenyl-C_{1-4}-alkyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, hydroxy or NR^8R^9;

R^2 denotes an amine of general formula NR^8R^9;

R^2 denotes a norbornenyl, norbornyl, adamantyl or noradamantyl optionally substituted by C_{1-4}-alkyl;

R^4 denotes hydrogen, C_{1-7}-alkyl, phenyl-C_{1-3}-alkyl, preferably benzyl, wherein the phenyl ring may be substituted by halogen, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9;

R^6 denotes hydrogen, C_{1-6}-alkyl wherein the alkyl chain may be substituted by halogen, hydroxy, =O, C_{1-4}-alkyloxy, NR^8R^9, phenyloxy, -O-phenyl-O-C_{1-4}-alkyloxy, benzyloxy, -O-benzyl-O-C_{1-4}-alkyloxy, -OCO-C_{1-4}-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-pyridyl, -OCO-benzyl, -O-C_{2-4}-alkylene, -CO-C_{1-4}-alkyl, -CHO, =NOH, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl; -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CONR^8R^9$, -NHCO-C_{1-4}-alkyl, -NHCO-phenyl, -CO-C_{1-4}-alkyl-NR^8R^9, $-SO_2OH$, $-SO_2$-C_{1-4}-alkyl or $-SO_2$-phenyl;

R^6 denotes phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by halogen, hydroxy, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9;

R^6 denotes phenyl-C_{1-3}-alkyl, wherein the phenyl ring may be substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine, hydroxy, C_{1-4}-alkyl,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

C_{1-4}-alkyloxy, benzyloxy, phenyloxy, $-NR^8R^9$, $-OCO-C_{1-4}$-alkyl, -OCO-phenyl, -OCO-benzyl, -OCO-pyridyl, $-O-C_{2-4}$-alkylene, $-CO-C_{1-4}$-alkyl, $-C_{1-4}$-alkyl-NR^8R^9, $-C_{1-4}$-alkyl-OH, $-C_{1-4}$-alkyl=NOH, -COOH, $-COO-C_{1-4}$-alkyl, -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CONR^8R^9$, $-CO-C_{1-4}$-alkyl-NR^8R^9, $-SO_2OH$, $-SO_2-C_{1-4}$-alkyl or $-SO_2$-phenyl;

R^6 denotes a cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexyl-C_{1-3}-alkyl, preferably cyclohexylmethyl, cyclopentanone, cyclohexanone, hydroxycyclopentane or hydroxycyclohexane linked via a single bond or via a C_{1-4}-alkylene chain;

R^6 denotes a furan, tetrahydrofuran, α-pyran, γ-pyran, dioxolane, tetrahydropyran, dioxane, thiophene, thiolane, dithiolane, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, pyridine, piperidine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, triazine, morpholine, thiomorpholine, oxazole, isoxazole, oxazine, thiazole, isothiazole, thiadiazole, oxadiazole or pyrazolidine linked via a single bond or via a C_{1-4}-alkylene chain;

R^6 denotes -CHO, -COOH, $-COO-C_{1-4}$-alkyl; -COO-phenyl, -COO-benzyl, $-CO-NH-C_{1-4}$-alkyl, $-CO-N(C_{1-4}\text{-alkyl})_2$ or -CO-NH-phenyl;

R^6 denotes an amine of general formula NR^8R^9;

R^8 denotes hydrogen, a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group;

R^8 denotes a C-linked pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, pyridine,

* C L M S *

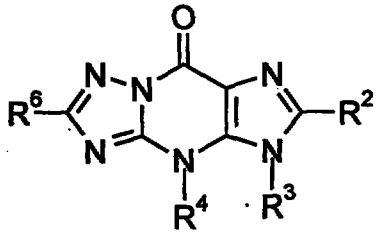
This Sheet Has Been Replaced

piperidine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, morpholine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole or thiadiazole optionally substituted by chlorine, bromine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, $-NO_2$, $-NH_2$ or -OH;

R^9 denotes hydrogen, a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group;

R^9 denotes a C-linked pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, pyridine, piperidine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, morpholine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole or thiadiazole optionally substituted by chlorine, bromine, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH,
or
R^8 and R^9 together with the nitrogen atom form a saturated or unsaturated 5- or 6-membered ring which may contain nitrogen or oxygen as additional heteroatoms, wherein the heterocyclic group may be substituted by a branched or unbranched C_{1-4}-alkyl group, or by a $-(CH_2)_{1-4}$-phenyl group,
optionally in the form of the racemates, the enantiomers and the diastereomers thereof and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

5. Compounds of general formula (Ib)



(Ib)

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced



wherein

R^2 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, phenyl, benzyl, wherein the phenyl ring is optionally substituted by fluorine, pyridyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, 4-benzylpiperazinyl, furyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, NR^8R^9, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, noradamantyl, norbornyl or norbornenyl;

R^3 denotes hydrogen, C_{1-3}-alkyl or benzyl;

R^4 denotes hydrogen, C_{1-5}-alkyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, which may optionally be substituted by OH, chlorine, bromine, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9, -CHO, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, phenyl, phenyl-C_{1-3}-alkyl optionally substituted by fluorine or benzyloxy, optionally methoxy-substituted phenyloxy-C_{1-3}-alkyl, optionally methoxy-substituted benzyloxy-C_{1-3}-alkyl, benzyloxybenzyl, benzoyloxymethyl, pyridylcarbonyloxymethyl, cyclopentyl, furyl, cyclohexylmethyl, pyridylmethyl, N-pyrrolyl-methyl or N-morpholinomethyl;

R^8 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or pyridyl;

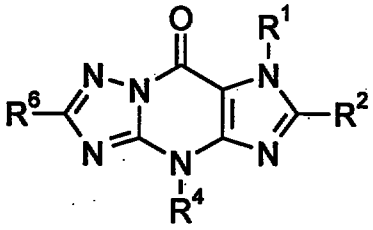
R^9 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or pyridyl,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers and the diastereomers thereof and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

6. Compounds of general formula (Ia)



This Sheet Has Been Replaced



(Ia)

wherein

R^1 denotes hydrogen, C_{1-3}-alkyl or benzyl;

R^2 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, phenyl, benzyl, wherein the phenyl ring is optionally fluorine-substituted, pyridyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, 4-benzylpiperazinyl, furyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, NR^8R^9, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, noradamantyl, norbornyl or norbornenyl;

R^4 denotes hydrogen, C_{1-5}-alkyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, which may optionally be substituted by OH, chlorine, bromine, C_{1-4}-alkyloxy or NR^8R^9, -CHO, -COOH, -COO-C_{1-4}-alkyl, phenyl, phenyl-C_{1-3}-alkyl optionally substituted by fluorine or benzyloxy, optionally methoxy-substituted phenyloxy-C_{1-3}-alkyl, optionally methoxy-substituted benzyloxy- C_{1-3}-alkyl, benzyloxybenzyl, benzoyloxymethyl, pyridylcarbonyloxymethyl, cyclopentyl, furyl, cyclohexylmethyl, pyridylmethyl, N-pyrrolylmethyl or N-morpholinomethyl;

R^8 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl or pyridyl;

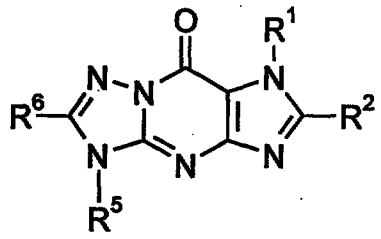
R^9 may denote hydrogen, C_{1-4}-alkyl or pyridyl,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers thereof and mixtures thereof and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

7. Compounds of general formula (Ic)



(Ic)

wherein

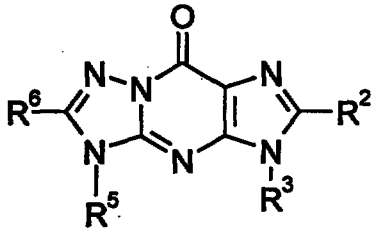
R^1 denotes hydrogen or C_{1-3}-alkyl;

R^2 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, cyclopentyl, cyclopentanone, hydroxycyclopentane, furan or benzyl;

R^5 denotes C_{1-6}-alkyl;

R^6 denotes hydrogen, benzyl or cyclopentyl, optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

8. Compounds of general formula (Id)



(Id)

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

wherein

R^1 denotes hydrogen or C_{1-3}-alkyl;

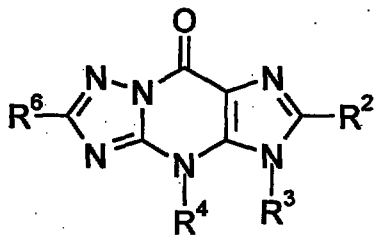
R^2 denotes hydrogen, C_{1-4}-alkyl, cyclopentyl, cyclopentanone, hydroxycyclopentane, furan or benzyl;

R^5 denotes C_{1-6}-alkyl;

R^6 denotes hydrogen, benzyl or cyclopentyl,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

9. Compounds of general formula (Ib)



(Ib)

wherein

R^2 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, pyridyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, N-piperazinyl, 4-benzylpiperazinyl, 2-furyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydropyranyl, $-NMe_2$, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantan-1-yl, noradamantan-3-yl, norbornan-2-yl or 5-norbornen-2-yl;

R^3 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or benzyl;

* C L M S *

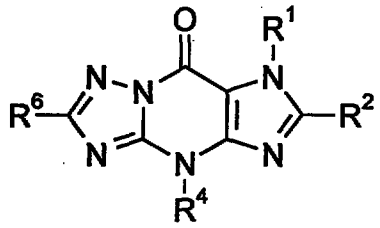
This Sheet Has Been Replaced

R^4 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, n-pentyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, cyclohexylmethyl, phenylethyl, N-morpholino-methyl, N-pyrrolylmethyl, (3-pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-CO-O-CH_2-, pyridyl-CO-O-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-Ph-CH_2-O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -COOH, -COOMe, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2OEt or -CH_2-NMe_2,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

10. Compounds of general formula (Ia)



(Ia)

wherein

R^1 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl or benzyl;

R^2 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, pyridyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, N-piperazinyl, 4-benzylpiperazinyl, 2-furyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

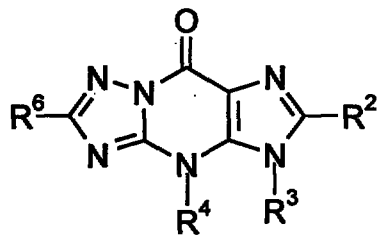
tetrahydropyranyl, -NMe_2, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantan-1-yl, noradamantan-3-yl, norbornan-2-yl or 5-norbornen-2-yl;

R^4 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, n-pentyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, cyclohexylmethyl, phenylethyl, N-morpholino-methyl, N-pyrrolylmethyl, (3-pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-CO-O-CH_2-, pyridyl-CO-O-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-Ph-CH_2-O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -COOH, -COOMe, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2OEt or -CH_2-NMe_2,

optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

11. Compounds of general formula (Ib)



(Ib)

wherein

R^2 denotes hydrogen, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, N-piperazinyl, 4-benzyl-

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

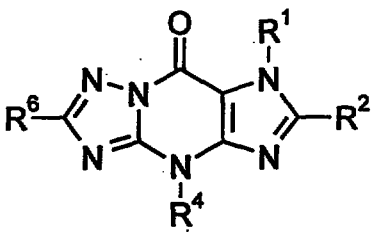
piperazinyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydropyranyl, -NMe_2, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantan-1-yl, noradamatan-3-yl, norbornan-2-yl or 5-norbornen-2-yl;

R^3 denotes hydrogen;

R^4 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, n-pentyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, cyclohexylmethyl, 2-phenylethyl, N-morpholinomethyl, N-pyrrolylmethyl, (3-pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-COO-CH_2-, 3-pyridyl-COO-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, -CH_2-OH, -CH_2-OMe, -CH_2-OEt, -CH_2-NMe_2, -COOMe or -COOH, optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

12. Compounds of general formula (Ia)



(Ia)

wherein

R^1 denotes hydrogen;

R^2 denotes hydrogen, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, 2-pyridyl,

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

3-pyridyl, 4-pyridyl, N-piperidinyl, N-morpholinyl, N-piperazinyl, 4-benzyl-piperazinyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydro-pyranyl, $-NMe_2$, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantan-1-yl, noradamatan-3-yl, norbornan-2-yl or 5-norbornen-2-yl;

R^4 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, n-pentyl or benzyl;

R^6 denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, tert.-butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, cyclohexyl-methyl, 2-phenylethyl, N-morpholinomethyl, N-pyrrolylmethyl, (3-pyridyl)-NH-CH_2-, Ph-COO-CH_2-, 3-pyridyl-COO-CH_2-, Ph-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2-, 3,4-F-Ph-CH_2-, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-NMe_2$, -COOMe or -COOH, optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

13. Use of a compound according to one of claims 1 to 12 as a pharmaceutical composition.

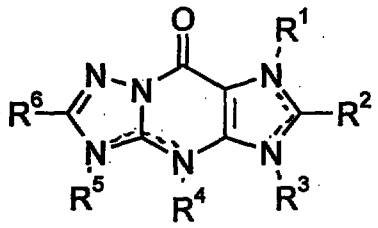
14. Use of a compound according to one of claims 1 to 12 as a pharmaceutical composition having an adenosine-antagonistic activity.

15. Pharmaceutical preparations containing as active substance one or more compounds according to one of claims 1 to 12 or the physiologically acceptable acid addition salts thereof combined with conventional excipients and/or carriers.

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

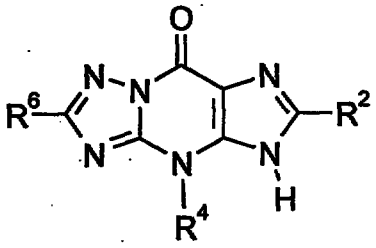
16. Process for preparing triazolopurine derivatives of general formula (I)



(I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are defined as in claims 1 to 12, characterised in that

a) a compound of general formula (9)



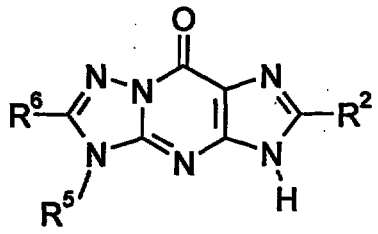
(9)

or a tautomer thereof, wherein R^2, R^4 and R^6 are as hereinbefore defined, is reacted in a suitable organic solvent or mixture of solvents under basic conditions with a suitable alkylating agent of general formula R^1-X or R^3-X, wherein R^1 and R^3 are as hereinbefore defined and X denotes a leaving group, or

b) a compound of general formula (16)

* C L M S *

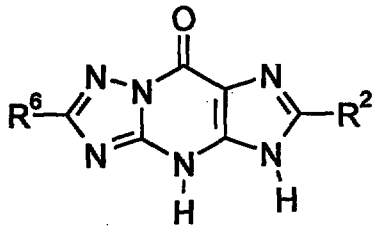
This Sheet Has Been Replaced



(16)

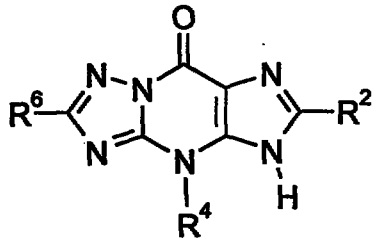
or a tautomer thereof, wherein R^2, R^5 and R^6 are as hereinbefore defined, is reacted in a suitable organic solvent or mixture of solvents under basic conditions with a suitable alkylating agent of general formula R^1-X or R^3-X, wherein R^1 and R^3 are as hereinbefore defined and X denotes a leaving group, or

c) for R^4=R^1 a compound of general formula



or a tautomer thereof, wherein R^2 and R^6 are as hereinbefore defined, is reacted in a suitable organic solvent or mixture of solvents under basic conditions with a suitable alkylating agent of general formula R^1-X or R^3-X to form the monoalkylated compounds (9) or directly to form the dialkylated compounds (I), wherein R^1 and R^3 are as hereinbefore defined and X denotes a leaving group.

17. Process for preparing triazolopurine derivatives of general formula (9)



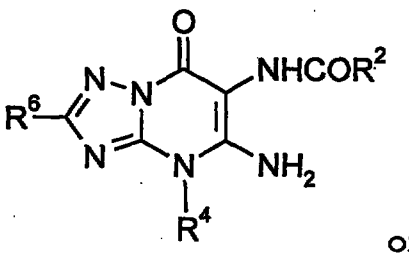
(9)

* C L M S *

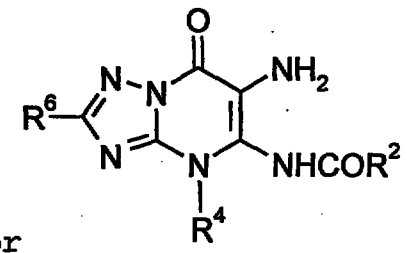
This Sheet Has Been Replaced

or the tautomers thereof, wherein R^2, R^4 and R^6 are defined as in claims 1 to 12, characterised in that

a) a compound of general formulae

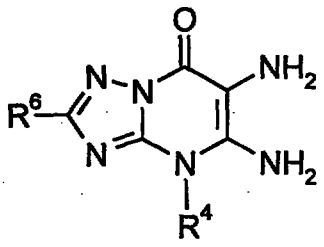


or



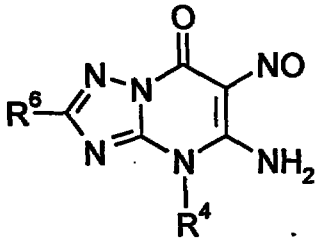
wherein R^2, R^4 and R^6 are as hereinbefore defined, is cyclised under basic, acidic or dehydrating conditions to obtain the tricyclic triazolopurine derivatives of general formula (9), or

b) for R^2=H, a diamine of general formula



wherein R^4 and R^6 are as hereinbefore defined, is converted by thermal reaction with formamide into triazolopurine derivatives of general formula (9), or

c) for R^2=NR^8R^9, wherein R^8 and R^9 are as hereinbefore defined, a nitroso compound of general formula

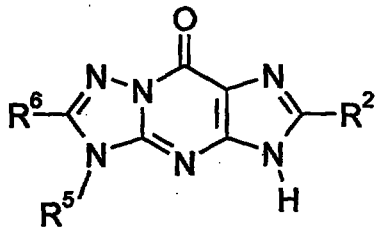


* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

wherein R^4 and R^6 are as hereinbefore defined, is reacted under dehydrating conditions with N-formylamines to obtain triazolopurine derivatives of general formula (9).

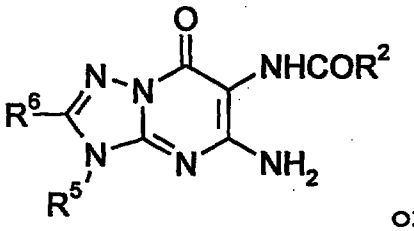
18. Process for preparing triazolopurine derivatives of general formula (16)



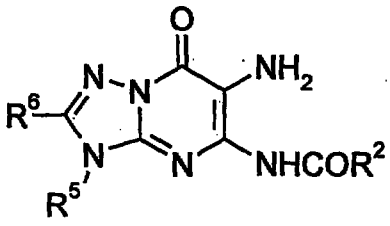
(16)

or the tautomers thereof, wherein R^2, R^5 and R^6 are defined as in claims 1 to 12, characterised in that

a) a compound of general formula

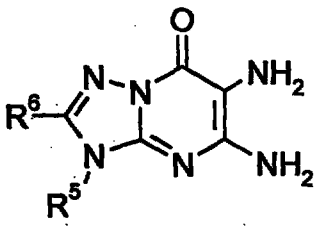


or



wherein R^2, R^5 and R^6 are as hereinbefore defined, is cyclised under basic, acidic or dehydrating conditions to obtain the tricyclic triazolopurine derivatives of general formula (16), or

b) for R^2=H, a diamine of general formula

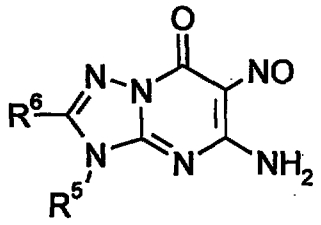


* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

wherein R^5 and R^6 are as hereinbefore defined, is converted by thermal reaction with formamide into triazolopurine derivatives of general formula (16), or

c) for $R^2=NR^8R^9$ wherein R^8 and R^9 as hereinbefore defined, a nitroso compound of general formula



wherein R^5 and R^6 are as hereinbefore defined, is reacted with N-formylamines under dehydrating conditions to obtain triazolopurine derivatives of general formula (16).

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

Abstract

The invention relates to new triazolopurine derivatives and fundamental triazolopurine substances, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions.

9805315 - 0
IPO Copy.

Specification

The invention relates to new adenosine antagonists, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions.

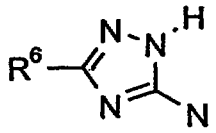
Compounds with adenosine-antagonistic properties are known from the prior art. Thus, WO 95/01356 discloses heterocyclic analogues of 1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine, which are characterised by an antagonistic activity to the adenosine A_2 receptor. WP-A-390 111 describes imidazo[1,2-c]pyrazolo[4,5-e]pyrimidines and diimidazo[1,2-c:4',5'-e]pyrimidines which show an affinity for the adenosine A_1 and/or adenosine A_2 receptor. Tenor et al. (Chem. Ber. 97 (1964), pages 1373-1378) described a new category of heterocyclic compounds, the imidazo[4,5-e]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-ones, by synthesing two compounds by way of example. There was no disclosure of any potential activity as pharmaceutical compositions with regard to said compounds by way of example, namely 7-methyl-2-ethyl-imidazo[4,5-e]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-one and 7-methyl-2-propyl-imidazo[4,5-e]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-one.

Surprisingly, it has been found that derivatives of the imidazo[4,5-e]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-ones disclosed by Tenor et al. show an affinity for adenosine receptors and thus constitute a new class of anenosine antagonists.

The present invention thus relates to compounds having adenosine-antagonistic properties which may be obtained by the following reaction steps:

a) reacting 0.1 mol of a triazole of general formula (3)

REPLACEMENT SHEETS 30
☑ Description : paged 1 to paged 49
☑ Claim(s) : paged 50 to paged 56
☐ Drawing(s) : paged ... to paged ...
☑ Abstract : paged 57 to paged 57
DATE OF RECEIPT 06 Jan 2000



(3)

wherein

R^6 may denote hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert.butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 3-pyridylmethyl, cyclohexylmethyl, 2-phenylethyl, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2- or 3,4-F-Ph-CH_2,

with 0.13 mol of ethyl cyanoacetate in the presence of 0.1 mol of sodium ethoxide in absolute ethanol by refluxing over a period of 4-6 hours to form the corresponding triazolopyrimidine, which is isolated after the reaction mixture has been cooled and subsequently mixed with water and acidified

b) subsequently reacting 66 mmol of the resulting triazolopyrimidine at ambient temperature with 76 mmol of an alkyl halide of the type R'-X,
wherein R' represents the group R^4,
where R^4 denotes methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl or benzyl,
in anhydrous dimethylformamide in the presence of 76 mmol of potassium carbonate over a period of 1-2 days to form the corresponding alkylated triazolopyrimidine, which is isolated and then optionally subjected to chromatographic purification,

c) reacting 10 mmol of the alkyltriazolopyrimidine resulting from step b) with 20 mmol of isoamyl nitrite at a temperature of <0°C in anhydrous dimethylformamide over a period of 4-24 hours to obtain the corresponding nitroso compound, which is isolated,

This is the replacement sheet

Date: 6 JAN 2006

d1) suspending 12.7 mmol of a nitroso derivative obtained according to step c) in water, adding 4.9 g of $Na_2S_2O_4$, heating the suspension to 80°C, adding 15 ml of 50% H_2SO_4 and refluxing the mixture until the reaction is complete, as a result of which, after cooling, the product can be isolated either directly as the precipitated hemisulphate or, after neutralisation with 30% sodium hydroxide solution, as a precipitated free base,
or

d2) dissolving 11.5 mmol of a nitroso derivative obtained according to step c) in a mixture of 175 ml of 25% aqueous ammonia and 36 ml of ethanol and reacting with a solution of 6.1 g of $Na_2S_2O_4$ in 57 ml of water at ambient temperature over a period of 1.5-3 hours, filtering off the resulting diamine,

e) combining 30 mmol of a diamine obtained according to step d1) or step d2), suspended in anhydrous dimethylformamide, with 45 mmol of dimethylaminopyridine (or 78 mmol, in the case of hemisulphates) and stirring the mixture over a period of 30 minutes at ambient temperature, cooling the reaction mixture to a temperature of 5-10°C and adding 39 mmol of a carboxylic acid chloride of the type R^2-COCl dissolved in 16 ml of anhydrous dimethylformamide,
wherein

R2 denotes methyl, ethyl, n-propyl, tert. butyl, phenyl, benzyl, 2-furyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydropyranyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 4-F-Ph-CH_2-, adamantan-1-yl or noradamantan-3-yl,

and stirring for 2 hours at 10°C and subsequently stirring overnight at ambient temperature, resulting in the corresponding amides, which are isolated after working up and purification by crystallisation or chromatography,

This is the replacement sheet

Date: 16 JAN 2009

f) cyclising 14.4 mmol of the carboxylic acid amide derivatives obtained in step e) by heating the amides in a solvent mixture of 75.5 ml of water and 37.8 ml of ethanol after the addition of 17.4 ml of 50% NaOH and 4.82 g of $Ca(OH)_2$ over a period of 24 hours at reflux temperature and isolating the corresponding cyclisation products after cooling and acidifying the reaction mixture and optional purification by recrystallisation or chromatography.

If desired, the compounds according to the invention may be converted, particularly for pharmaceutical use, into the physiologically acceptable salts thereof with an inorganic or organic acid. Suitable acids for this purpose include hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid. Mixtures of these acids may also be used.

In general, adenosine antagonists may exhibit a therapeutically useful activity in cases where diseases or pathological situations are connected with the activation of adenosine receptors.

Adenosine is an endogenous neuromodulator with predominantly inhibitory effects on the CNS, heart, kidneys and other organs. The effects of adenosine are mediated through at least three receptor subtypes: adenosine A_1, A_2 and A_3 receptors.

In the CNS, adenosine develops inhibitory effects predominantly by activating A_1 receptors: presynaptically by inhibiting synaptic transmission (inhibiting the release of neurotransmitters such as acetylcholine, dopamine, noradrenalin, serotonin, glutamate, etc.), and postsynaptically by inhibiting neuronal activity.

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

A_1 antagonists cancel out the inhibitory effects of adenosine and promote neuronal transmission and neuronal activity.

A_1 antagonists are therefore of great interest in the treatment of degenerative diseases of the central nervous system such as senile dementia of the Alzheimer's type and age-associated disorders of memory and learning performance.

The disease includes, in addition to forgetfulness in its mild form and total helplessness and absolute dependence on care in the most severe form, a range of other accompanying systems such as sleep disorders, motor-coordination disorders up to the clinical picture of Parkinson's disease as well as increased emotional instability and depressive symptoms. The disease is progressive and can result in death. Therapy up till now has been unsatisfactory. Hitherto, there has been a complete absence of specific therapeutic agents. Attempts at therapy with acetylcholinesterase inhibitors exhibit some effect in a small proportion of patients but are connected with a high level of side effects.

The pathophysiology of Alzheimer's disease and SDAT is characterised by a severe impairment of the cholinergic system, but other transmitter systems are also affected. As a result of the loss of presynaptic cholinergic and other neurons and the resulting lack of provision of neurotransmitters, neuronal transmission and neuronal activity is significantly reduced in the areas of the brain essential for learning and memory.

Selective adenosine A_1 receptor antagonists promote neuronal transmission by increased provision of neurotransmitters, they increase the excitability of

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

postsynaptic neurons and can thus counteract the symptoms of the disease.

The high receptor affinity and selectivity of some of the compounds claimed should make it possible to treat Alzheimer's disease and SDAT with low doses, so that hardly any side effects can be expected which cannot be attributed to the blockade of A_1 receptors.

Another indication for centrally acting adenosine A_1 antagonists is depression. The therapeutic success of antidepressant substances appears to be connected to the regulation of A_1 receptors. A_1 antagonists may lead to the regulation of adenosine A_1 receptors and thus present a new therapeutic approach to the treatment of depressive patients.

Adenosine antagonists may also be used in the treatment of peripheral indications.

For example, the activation of A_1 receptors in the lungs may lead to bronchoconstriction. Selective adenosine A_1 antagonists relax the smooth muscle of the trachea, cause bronchodilation and may thus be useful as antiasthmatic agents.

Important fields of therapy for adenosine antagonists are also cardiovascular diseases and kidney diseases.

In the heart, adenosine causes inhibition of electrical and contractile activity by activating A_1 receptors. In conjunction with coronary vasodilation mediated by A_2 receptors, adenosine has a negative chronotropic, ionotropic, dromotropic, bathmotropic and bradycardiac effect and lowers the minute output.

This is the replacement sheet

Date: 16 JAN 2006

Adenosine A_1 receptor antagonists are able to prevent damage to the heart and lungs caused by ischaemia and subsequent reperfusion. Consequently, adenosine antagonists may be used for the prevention and early treatment of damage to the heart caused by ischaemic reperfusion, e.g. after coronary bypass surgery, heart transplants, angioplasty or thrombolytic treatment of the heart and similar interventions. The same is true of the lungs.

In the kidneys, the activation of A_1 receptors causes vasoconstriction of afferent arterioles and, consequently, a fall in renal blood flow and glomerular filtration. A_1 antagonists act as powerful potassium-saving diuretics on the kidneys and can thus be used for kidney protection and for the treatment of oedema, renal insufficiency and acute renal failure.

Because of the adenosine antagonism on the heart and the diuretic activity, A_1 antagonists may be used to therapeutic effect for various cardiovascular diseases, such as cardiac insufficiency, arrhythmias (bradyarrhythmias) associated with hypoxia or ischaemia, conduction disorders, hypertension, ascites in liver failure (hepato-renal syndrome) and as an analgesic in circulatory disorders.

Surprisingly, some of the compounds according to the invention also display an affinity for the A_3-adenosine receptor. A_3 antagonists inhibit the degranulation of mast cells caused by activation of the A_3 receptor and are therefore therapeutically useful in all diseases and pathological situations connected with mast cell degranulation; e.g. as anti-inflammatory substances in hypersensitivity reactions such as asthma, allergic rhinitis, urticaria, in myocardial reperfusion injury, scleroderma, arthritis, autoimmune diseases, inflammatory

This is the replacement sheet

Date: 26 JAN 2000

bowel diseases and the like. Cystic fibrosis - also known as mucoviscidosis - is a congenital metabolic disorder caused by a genetic defect on a certain chromosome. As a result of increased production and increased viscosity of the secretions of the mucous glands in the bronchi, there may be severe complications in the airways. Early investigations have shown that A_1 antagonists increase the efflux of chloride ions, e.g. in CF PAC cells. On the basis of these findings it is to be expected that the compounds according to the invention will regulate the disrupted electrolyte balance of the cells and alleviate the symptoms of the disease in patients suffering from cystic fibrosis (mucovicidosis).

The A_1 receptor binding values obtained have been determined analogously to Ensinger et al. in "Cloning and functional characterisation of human A_1 adenosine receptor - Biochemical and Biophysical Communications, Vo.187, No. 2, 919-926, 1992" and are assembled in Table 9.

The A_3 receptor binding values assembled in Table 10 were determined analogously to Salvatore et al. "Molecular cloning and characterization of the human A_3-adenosine receptor" (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10365-10369, 1993).

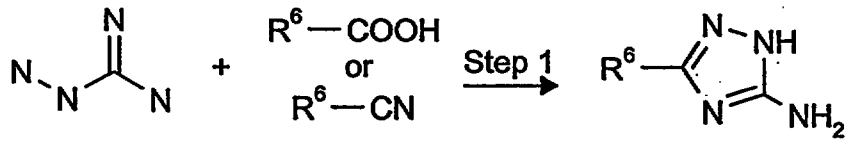
The new compounds may be administered orally, transdermally, by inhalation or parenterally. The compounds according to the invention are present as active ingredients in conventional preparations, e.g. in compositions consisting essentially of an inert pharmaceutical carrier and an effective dose of the active substance, such as for example plain or coated tablets, capsules, lozenges, powders, solutions, suspensions, emulsions, syrups, suppositories, transdermal systems, etc. An effective dose of the compounds according to the invention is between 1 and 100, preferably between 1 and

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

50, most preferably between 5 and 30 mg/dose for oral use, between 0.001 and 50, preferably between 0.1 and 10 mg/dose for intravenous or intramuscular use. According to the invention, solutions containing 0.01 to 1.0, preferably 0.1 to 0.5% active substance are suitable for inhalation. It is preferable to use powders for administration by inhalation. It is also possible to use the compounds according to the invention as a solution for infusion, preferably in physiological saline or nutrient saline solution.

The compounds according to the invention may be prepared by the following methods. In a first step, aminoguanidine (1) is reacted with a carboxylic acid derivative of general formula (2) to obtain a triazole of general formula (3) (diagram 1). This reaction may be carried out in accordance with the procedures published in J. Chem. Soc. 1929, 816; J. Org. Chem 1926, 1729 or Org. Synthesis 26, 11.



(1) (2) (3)

Diagram 1:

Then, in a second step, the triazole of general formula (3) is reacted with alkylcyanoacetate in a cyclising reaction under alkaline conditions to obtain a triazolopyrimidine of general formula (4).

The base may be an alkali or alkaline earth metal alkoxide, e.g. of methanol, ethanol, isopropanol, n-, sec- or tert.-butyl alcohol. Suitable alkali and alkaline earth metals include for example lithium, sodium, potassium, magnesium and calcium. Sodium methoxide,

This is the replacement sheet

Date: 26 JAN 2000

sodium ethoxide, sodium isopropoxide and potassium tert.-butoxide are particularly preferred as the base. Furthermore, alkali or alkaline earth metal hydroxides may be used as bases according to the invention. The hydrides of sodium, lithium, potassium, magnesium and calcium are preferred. Suitable inert solvents are dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride and tetrahydrofuran. Additionally, alkali or alkaline earth metal hydroxides of lithium, sodium, potassium, magnesium and calcium may also be used, but preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and calcium hydroxide in alcoholic or aqueous solution.

In addition to the alkylcyanoacetates, cyanoacetic acid may also be used. The mixture thus obtained is stirred at ambient temperature for 0.5 to 4 hours, preferably 1 to 2 hours and then mixed with a compound of general formula (3) and stirred for 2 to 12, preferably 4 to 6 hours, preferably at reflux temperature. The reaction mixture is then mixed with water at ambient temperature and acidified, after which the solid is filtered off, washed and dried. Examples of suitable acids are formic acid, acetic acid or inorganic acids such as hydrochloric or sulphuric acid.

In a third step, the group R^4 is introduced into the triazolopyrimidine (4) and the alkylated compounds (5) are obtained.

For this, a compound (4) is dissolved in 5 to 40 times, preferably 10 to 20 times the amount of a polar solvent, such as dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride or tetrahydrofuran, preferably dimethylformamide, and most preferably anhydrous, possibly absolute dimethylformamide. The resulting solution is combined with a base and a corresponding alkylating agent. Suitable bases include the alkali or alkaline earth metal

This is the replacement sheet

Date: 6 JAN 2000

carbonates of lithium, sodium, potassium and calcium such as sodium carbonate, lithium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate and preferably potassium carbonate. Moreover, the hydrogen carbonates of lithium, sodium and potassium may be used. It is also possible to use the alkali or alkaline earth metal hydroxides of lithium, sodium, potassium, magnesium or calcium, preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and calcium hydroxide in alcohols or water. Other bases which may be considered are the alkoxides of the alkali and alkaline earth metals already mentioned in step (2). Furthermore, the above-mentioned alkali and alkaline earth metal hydrides may be used, preferably in inert solvents such as dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride, ethers, tetrahydrofuran and toluene. Suitable alkylating agents include alkyl halides, such as alkyl chloride, alkyl bromide, especially alkyl iodide and alkyl tosylates, mesylates, triflates and dialkylsulphates. The alkyl groups of the alkylating agents correspond to the definitions for R^4 given hereinbefore. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 0.5 to 4 days, preferably 1 to 2 days and evaporated to dryness. The product can be worked up, on the one hand, by stirring the residue with water and a solvent, e.g. a halogenated solvent such as carbon tetrachloride, methylene chloride, preferably methylene chloride, whereupon the compound (5) can be isolated as a solid by filtering. Moreover, in the event that no solid is obtained, the phases of the filtrate may be separated, the aqueous solution may be extracted with a halogenated solvent, preferably methylene chloride, and the combined organic phases may be dried and worked up. The compound (5) is obtained by purifying the residue by chromatography.

By nitrosing a compound (5), a compound (6) is obtained in the fourth step.

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

According to the invention, there are two alternative processes which may be used.

Step 4, alternative A:

A compound (5) is dissolved or suspended in a polar solvent, the polar solvent possibly consisting of any of the above-mentioned solvents and dimethylacetamide or an alcohol, e.g. methanol, ethanol, propanol, isopropanol and butanol. Dimethylformamide is particularly preferred. It is advisable to use the chosen solvent as an anhydrous, optionally absolute solvent. The mixture thus obtained is cooled to below 0°C, preferably -5°C. A nitrosing agent, e.g. an alkyl nitrite such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec.-butyl, tert.-butyl and pentyl nitrite, but preferably isoamyl nitrite, is added to this mixture, whilst the temperature should not rise above 0°C. The mixture is stirred at this temperature for 2 to 48, preferably 4 to 24, most preferably 8 to 12 hours. Then stirring is continued at ambient temperature if required to finish off the reaction. The solvent is eliminated *in vacuo*, the residue is filtered with a solvent, e.g. diethylether, washed with water and the residue thus obtained is dried (*in vacuo*).

Step 4, alternative B:

A compound (5) is mixed with an aqueous acid, the acid being an organic acid, formic acid, acetic acid, propionic acid, preferably acetic acid or an inorganic acid, e.g. hydrochloric acid or dilute sulphuric acid, preferably hydrochloric acid and mixtures thereof. The mixture is heated to 30 to 100, preferably 50 to 80, most preferably 70°C and mixed with a nitrosing agent, preferably sodium nitrite, most preferably sodium nitrite in water and kept at the above temperature for 0.5 to 2 hours, preferably 1 hour, and then kept for 0.5 to 2 hours, preferably 1 hour, at 0 to 20, preferably 5 to 15, most preferably 10°C. The

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

product is filtered, the residue is washed and dried *in vacuo*.

In the fifth step the nitroso compound (6) is reduced to form a diamine derivative (7).

The following alternative methods may be used for this purpose.

Step 5, alternative A:
The nitroso compound (6) is suspended in water with stirring and combined with a suitable reducing agent. Suitable reducing agents are dithionite in acid or alkaline solution. Also ammonium sulphite, lithium, sodium or potassium hydrogen sulphite, triethylphosphite, triphenylphosphine or lithium aluminium hydride can be used. Moreover, the nitroso group may be catalytically hydrogenated using transition metal catalysts based on palladium, platinum, nickel or rhodium or by transfer hydrogenation, e.g. with cyclohexane or ammonium formate as the hydrogen source. However, it is preferable to use sodium dithionite. Apart from the aqueous ammonia solution which is preferably used, alkali or alkaline earth metal hydroxide solutions, e.g. lithium, sodium, potassium hydroxide or magnesium, calcium and barium hydroxide solutions, but preferably the dilute solutions, may be used as bases. Furthermore, the methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, isobutyl, tert.-butyl and n-butyl alkoxides of the above-mentioned alkali and alkaline earth metals may be used. This suspension is heated to 20 to 100°C, preferably 50 to 90°C, most preferably 60 to 80°C and mixed with an acid, preferably at the beginning, but most preferably within the first 30 minutes. Possible acids are inorganic acids, hydrochloric and sulphuric acid and organic acids such as formic acid and acetic acid and mixtures thereof, sulphuric acid being preferred whilst 50% sulphuric acid is particularly preferred. The

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

resulting mixture is refluxed until the reaction is complete. On cooling, the product is precipitated as a hemisulphate. Moreover, the product can be precipitated by neutralising with an aqueous base, e.g. lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide solution, most preferably 30% by weight sodium hydroxide solution by neutralising and then filtered off as a free base.

Step 5, alternative B:
The nitroso compound (6) is added to a mixture of aqueous base and an alcohol, with stirring. Then, after the nitroso compound has been dissolved or suspended, the reducing agent is added, preferably in solution. Possible reducing agents are those mentioned in Method A, an aqueous solution of sodium dithionite being particularly preferred. Then the mixture is stirred at ambient temperature for 0.5 to 6, preferably 1 to 4, most preferably 1.5 to 3 hours. The product precipitated is isolated by filtering.

In the sixth step, the isomeric compounds (8) are prepared from the diamines (7).

For this, the amino compound (7) is suspended in an organic solvent and mixed with an organic base. After the mixture has been kept at ambient temperature for 40 to 60 minutes, preferably 20 to 50 minutes, most preferably 25 to 45 minutes, the mixture is cooled to 0 to 15°C, preferably 5 to 10°C and combined with a carboxylic acid derivative wherein the group R^2 is as hereinbefore defined. Suitable organic solvents are dimethylformamide, dimethylacetamide, methylene chloride, toluene and tetrahydrofuran, of which dimethylformamide is preferred and anhydrous, optionally absolute dimethylformamide is particularly preferred. Suitable organic bases are dimethylaminopyridine, pyridine, tert.-amines, such as

This is the replacement sheet

Date: 6 JAN 2000

trimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, DBU (diazabicycloundecene) or one of the inorganic bases mentioned earlier, particularly alkali or alkaline earth metal carbonates or hydrogen carbonates. However, dimethylaminopyridine is particularly suitable as the base. Carboxylic acid derivatives which may be used according to the invention are the carboxylic acid halides, preferably carboxylic acid chlorides or carboxylic acids if they are suitably activated. This may be done, for example, by reacting with chloroformic acid esters, carbonyldiimidazole, carbodiimides, such as dicyclohexylcarbodiimide, EDAC, or benzotriazoles, such as HOBt (1-hydroxy-1-H-benzotriazole) and TBTU. Similarly, the corresponding aldehyde may also be used instead of the carboxylic acid derivative and the intermediate product may be oxidised with iron(II)chloride, azodicarboxylic acid esters and other oxidising agents. The mixture is then stirred at ambient temperature for 0.5 to 4 hours, preferably 1 to 3 hours, most preferably 2 hours, at 5 to 20°C, preferably 7 to 15°C, most preferably 10°C and overnight at ambient temperature and the solvent is then eliminated *in vacuo*. The residue is taken up in water, the solid is filtered off, washed and optionally purified by recrystallisation or chromatography, preferably column chromatography.

In the seventh step, a compound (8) is cyclised to form the compound (9) in accordance with method A.

Step 7, Method A:
A compound (8) is suspended in an alcohol and refluxed with a base for 24 hours. After cooling, the mixture is made alkaline, the solid is filtered off and dried. If desired, the product is purified by recrystallisation or chromatography, preferably column chromatography. Bases which may be used here include the alkali metal and alkaline earth metal hydroxides, e.g. the hydroxides of

This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

lithium, sodium, potassium, calcium and barium and mixtures thereof in the form of aqueous solutions or optionally in admixture with an alcohol and/or with a water-miscible ether. Suitable alcohols are methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol and tert.-butanol. Suitable ethers include, in particular, cyclic ethers, e.g. tetrahydrofuran and dioxane. By analogous methods, cyclisation may also be carried out with inorganic acid chlorides such as thionyl chloride, phosphorus oxychloride or phosphorus pentachloride and with polyphosphoric acid.

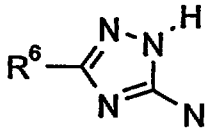
Another analogous method consists of reacting the carboxylic acid amide under acid conditions with inorganic acid/methanol, preferably hydrochloric acid/methanol or under basic conditions with alkali metal/methanol, preferably sodium/methanol and then carrying out thermal cyclisation.

The present invention is explained more fully by means of descriptions of synthesis given by way of example. These Examples serve to illustrate the invention.

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Step 1: Synthesis of 5-substituted 3-amino-1,2,4-triazoles (3):



(3)

The unsubstituted 3-amino-1,2,4-triazole is commercially obtainable, the 5-substituted 3-amino-1,2,4-triazoles required may be prepared in accordance with methods known from the literature as published, for example, in J. Chem. Soc. 1929, 816, J. Org. Chem. 1926, 1729 or Org. Synthesis 26, 11. The carboxylic acids R^6-COOH and nitriles R^6-CN are commercially obtainable or may be prepared by methods known from the literature.

Table 1:

No.	R^6	Yield (%)	M (°C)
1.1.	-H	commercially obtainable	-
1.2.	-Methyl	76	145-148
1.3.	-Ethyl	75	152
1.4.	-n-Propyl	62	140-143
1.5.	-i-Propyl	67	103-104
1.6.	-n-Butyl	62	118
1.7.	-t-Butyl	39	130-131
1.8.	Benzyl-	70	167-169
1.9.	Cyclopentyl-	64	168-172
1.10.	2-Furyl- (Hemisulfate)	76	207-208
1.11.	Phenyl-	68	185-186
1.12.	Cyclohexylmethyl-	51	186-188
1.13.	2-Phenylethyl-	53	139-140
1.14.	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	41	-
1.15.	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	54	153

This is the replacement sheet
Date: 6 JAN 2006

1.16.	(4-Ph-CH_2O-Ph)-CH_2-	57	196-200
1.17.	4-Fluorobenzyl-	100	163-164
1.18.	3,4-Difluorobenzyl-	81	135-137
1.19.	3-Pyridylmethyl-	58	192-196

Step 2: Synthesis of compounds (4)

General method:

2.3 g (0.1 mol) of sodium are dissolved in 10 ml of abs. ethanol, then 14.7 g (0.13 mol) of ethyl cyanoacetate are added. The mixture is stirred for 1 - 2 hours at ambient temperature, then mixed with 0.1 mol of the desired 5-substituted 3-aminotriazole and refluxed for 4 - 6 hours. The cooled reaction mixture is mixed with water and made acidic with stirring, then the solid is filtered off, washed and dried.

Using this process the following compounds were prepared:

Table 2:

No	R^6	Yield (%)	Mp (°C)
2.1.	-H	73	>370
2.2.	-Methyl	76	>300
2.3.	-Ethyl	81	>300
2.4.	-n-Propyl	80	290 (Decomp.)
2.5.	-i-Propyl	81	294 (Decomp.)
2.6.	-n-Butyl	77	256
2.7.	-t-Butyl	78	>300
2.8.	Benzyl-	82	300 (Decomp.)
2.9.	Cyclopentyl-	83	310 (Decomp.)
2.10.	2-Furyl-	61	-
2.11.	Phenyl-	75	-
2.12.	Cyclohexylmethyl-	81	> 300
2.13.	2-Phenylethyl-	83	295-296
2.14.	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	68	302

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

No	R^6	Yield (%)	Mp (°C)
2.15.	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	89	245
2.16.	(4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-	96	296-298
2.17.	4-Fluorbenzyl-	79	300-302
2.18.	3,4-Difluorbenzyl-	62	290-292
2.19.	3-Pyridylmethyl-	82	>300

Step 3: Synthesis of the alkylated triazolopyrimidine derivatives (5):

General method:

66 mMol of the relevant 7-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-5-one (4) are dissolved in 10 - 20 times the quantity of anhydrous dimethylformamide and mixed with 76 mMol of potassium carbonate and 76 mMol of the desired alkyl iodide. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 1 - 2 days and evaporated to dryness. The residue is stirred with water and methylene chloride. In many cases, after this treatment, compound (5) can be filtered off as a solid and isolated in this way. If no solid is obtained during stirring, the phases of the filtrate are separated, the aqueous phase is extracted with methylene chloride and the combined organic phases are dried over magnesium sulphate and evaporated to dryness. Compound (5) is isolated by chromatographic purification of the residue. The alkyl halides required R'-X (wherein R' = R^4, R^5) are commercially obtainable or may be prepared by methods known from the literature.

Using this method the following substances were prepared:

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Table 3:

No.	R^6	R^4	Yield (%)	Mp (°C)
3.1	-H	-Methyl	80	310(Decomp.)
3.2	-H	-n-Propyl	58	184 - 186
3.3	-Methyl	-n-Propyl	61	228
3.4	-Ethyl	-n-Propyl	65	194
3.5	-n-Propyl	-n-Propyl	69	170
3.6	-i-Propyl	-n-Propyl	50	138
3.7	-Butyl	-n-Propyl	62	167
3.8	-t-Butyl	-n-Propyl	64	164 - 165
3.9	2-Furyl-	-n-Propyl	45	260 - 262
3.10	Cyclopentyl-	-n-Propyl	64	148 - 150
3.11	Benzyl-	-n-Propyl	60	208
3.12	Benzyl-	-Methyl	52	296
3.13	Benzyl-	-Ethyl	58	213
3.14	Benzyl	-i-Propyl	29	232
3.15	Benzyl-	-n-Butyl	55	175
3.16	Benzyl-	-Pentyl	63	188
3.17	Benzyl-	Benzyl-	51	180 - 181
3.18	Phenyl-	-n-Propyl	30	270 - 271
3.19	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	67	210-212
3.20	2-Phenylethyl-	-Ethyl	29	173-174
3.21	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	58	177-180
3.22	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	100	-*
3.23	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	63	240-242
3.24	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	53	-
3.25	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	61	228
3.26	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	94	186-188

*Isomer separation in following step

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Step 4: Synthesis of the nitroso compounds (6)

General methods (alternative A):

10 mMol of the compounds (5) are dissolved or suspended in 10-30 ml of anhydrous dimethylformamide and the mixture is cooled to -5°C. 20 mMol of isoamyl nitrite are added in such a way that the temperature does not rise above 0°C and the mixture is stirred at this temperature for 4 - 24 hours, then as necessary at ambient temperature until the reaction is complete. The solvent is eliminated *in vacuo*, the residue is stirred with ether, filtered off, washed with water and dried *in vacuo*.

The following substances were prepared by this method:

Table 4a:

No.	R^6	R^4	Yield (%)	Mp (°C)
4.1	-H	-Methyl	79	248
4.2	-H	-n-Propyl	81	211 (Decomp.)
4.3	-Methyl	-n-Propyl	88	226 (Decomp.)
4.4	-Ethyl	-n-Propyl	94	190
4.5	-n-Propyl	-n-Propyl	96	206 (Decomp.)
4.6	-i-Propyl	-n-Propyl	72	210 (Decomp.)
4.7	-n-Butyl	-n-Propyl	95	196 (Decomp.)
4.8	-t-Butyl	-n-Propyl	93	200 (Decomp.)
4.9	2-Furyl-	-n-Propyl	85	261
4.10	Cyclopentyl-	-n-Propyl	97	224 (Decomp.)
4.11	Benzyl-	-n-Propyl	95	208 (Decomp.)
4.12	Benzyl-	-Methyl	96	233 (Decomp.)
4.13	Benzyl-	-Ethyl	97	226 (Decomp.)
4.14	Benzyl	-i-Propyl	88	190 (Decomp.)
4.15	Benzyl-	-n-Butyl	93	196
4.16	Benzyl-	-n-Pentyl	74	190 (Decomp.)
4.17	Benzyl-	Benzyl-	96	236

This is the replacement sheet
Date: 6 JAN 2000

No.	R^6	R^4	Yield (%)	Mp (°C)
4.18	Phenyl-	-n-Propyl	92	257 - 258 (Decomp.)
4.19	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	83	208-209
4.20	2-Phenylethyl-	-Ethyl	90	200-201
4.21	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	93	214-216
4.22	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	56	156-158
4.23	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	97	201 (Decomp.)
4.24	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	89	241-242
4.25	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	97	234-236
4.26	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	44	229

Step 5: Synthesis of the diamines (7) and (14):

General method (alternative A):

12.7 mMol of the nitroso compound (6) are suspended in 86 ml of H_2O with stirring and 4.9 g (2.9 mMol) of $Na_2S_2O_4$ are added. The suspension is heated to 80°C and within 30 minutes 15 ml of 50% H_2SO_4 are added. The mixture is refluxed until the reaction is complete. After cooling, the product is usually obtained as a hemisulphate. If no solid is precipitated, the mixture is neutralised with 30% sodium hydroxide solution and the free base precipitated is filtered off.

General method (alternative B):

11.5 mMol of nitroso compound (6) are added to a mixture of 175 ml of 25% aqueous ammonia and 36 ml of ethanol, with stirring. Then the mixture is stirred at 30°C until the nitroso compound has substantially dissolved, a solution of 6.1 g (34.7 mMol) of $Na_2S_2O_4$ in 57 ml of H_2O is added dropwise and stirring is continued for a further 1.5 to 3 hours at ambient temperature. If some starting compound is still present, 10% of the above quantity of

This is the replacement sheet
- 6 JAN 2000
Date:

$Na_2S_2O_4$ are added and stirring is continued until the reaction is complete. The product is isolated by filtering.

The compounds described in Table 5, *inter alia*, were prepared by one of these methods (A or B, see Table 5):

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Table 5:

No.	R^6	R^4	Alter-native	Yield in %	Salt form	Melting point in °C
5.1	-H	-Methyl	A	65	-	267 (Decomp.)
5.2	-H	-n-Propyl	A	65	-	185-188
5.3	-Methyl	-n-Propyl	A	70	-	174
5.4	-Ethyl	-n-Propyl	A	78	-	170-172
5.5	-n-Propyl	-n-Propyl	A	82	-	148-150
5.6	-i-Propyl	-n-Propyl	A	52	-	193
5.7	-n-Butyl	-n-Propyl	A	71	-	140-142
5.8	-t-Butyl	-n-Propyl	B	90	-	168
5.9	Cyclopentyl-	-n-Propyl	A	48	Hemisulfate	195-197
5.10	2-Furyl-	-n-Propyl	B	75	-	204-205
5.11	Benzyl	-i-Propyl	A	8	Hemisulfate	223
5.12	Benzyl-	-n-Propyl	A	62	Hemisulfate	217
5.13	Benzyl-	-Methyl	B	91	-	248

This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

No.	R^6	R^4	Alter-native	Yield in %	Salt form	Melting point in °C
5.14	Benzyl-	-Ethyl	B	95	-	175
5.15	Benzyl-	-n-Butyl	A	48	Hemisulfate	203-205
5.16	Benzyl-	-n-Pentyl	B	92	-	146
5.17	Benzyl-	Benzyl-	B	80	-	273
5.18	Phenyl-	-n-Propyl	A	79	Hemisulfate	260
5.19	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	B	94	-	158-160
5.20	2-Phenylethyl-	-Ethyl	B	94	-	204-205
5.21	(4-MeO-Ph)-O-CH_2-	-Ethyl	B	86	-	154-156
5.22	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	B	88	-	133-139
5.23	(4-PhCH_2-O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	B	84	-	155
5.24	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	B	88	-	202-205
5.25	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	B	95	-	209-212
5.26	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	B	82	-	179-180

This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

Step 6: Synthesis of amides (8):

General method (alternative A):

30 mMol of diamino compound (7) are suspended in 165 ml of anhydrous dimethylformamide and mixed with 45 mMol (or in the case of hemisulphates 78 mMol) of 4-dimethylaminopyridine. The mixture is stirred for 30 minutes at ambient temperature, cooled to 5 - 10°C and a solution of 39 mMol of the desired carboxylic acid chloride in 16 ml of anhydrous dimethylformamide is added. Then the mixture is stirred for 2 hours at 10°C and overnight at ambient temperature, after which the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is added to water, the solid is filtered off and washed and optionally purified by recrystallisation or chromatography.

The carboxylic acid chlorides required are commercially available or may be prepared by methods known from the literature.

Using this method the compounds (8) described in Table 6a were prepared, *inter alia*:

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

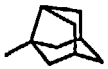
Table 6a:

No.	R^6	R^4	R^2	Yield in %	Melting point in °C
6.1	-H	-Methyl	Benzyl-	35	306
6.2	-H	-n-Propyl	Benzyl-	65	178
6.3	-H	-n-Propyl	Cyclopentyl-	95	192
6.4	-Methyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	71	208
6.5	-Ethyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	72	209
6.6	-Ethyl	-n-Propyl	-Ethyl	77	-
6.7	-n-Propyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	90	210
6.8	-n-Propyl	-n-Propyl	Phenyl-	68	205
6.9	-n-Propyl	-n-Propyl	4-Fluorobenzyl-	84	200
6.10	-i-Propyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	71	148
6.11	-n-Butyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	66	173
6.12	-t-Butyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	60	100
6.13	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-Ethyl	76	205
6.14	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-Methyl	70	243
6.15	Cyclopentyl-	-n-Propyl	Benzyl-	76	160
6.16	2-Furyl-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	74	-
6.17	2-Furyl-	-n-Propyl	-Ethyl	73	-
6.18	Benzyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	90	-
6.19	Benzyl-	-Ethyl	3-Tetrahydrofuranyl-	60	227
6.20	Benzyl-	-Ethyl	4-Tetrahydropyranyl-	65	237

This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

No.	R^6	R^4	R^2	Yield in %	Melting point in °C
6.21	Benzyl-	-Ethyl	2-Pyridyl-	63	223
6.22	Benzyl-	-Ethyl	4-Pyridyl-	55	
6.23	Benzyl-	-n-Propyl	-Ethyl	61	183
6.24	Benzyl-	-n-Propyl	-n-Propyl	62	166
6.25	Benzyl-	-Methyl	Cyclopentyl-	88	205-208
6.26	Benzyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	90	188-189
6.27	Benzyl-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	77	170
6.28	Benzyl-	-n-Butyl	Cyclopentyl-	60	163
6.29	Benzyl-	-n-Pentyl	Cyclopentyl-	67	162
6.30	Phenyl-	-n-Propyl	-Ethyl	47	165-166
6.31	Phenyl-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	68	>300
6.32	Benzyl-	-Ethyl	2-Pyridyl-	40	223
6.33	Benzyl-	-Ethyl	4-Pyridyl-	55	-
6.34	Benzyl-	-Ethyl	3-Pyridyl-	88	206
6.35	Benzyl-	-Ethyl	Cyclohexyl-	86	186-187
6.36	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	73	163-165
6.37	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-Ethyl	71	186-187
6.38	2-Furyl-	-n-Propyl	2-Furyl-	81	228

This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

No.	R^6	R^4	R^2	Yield in %	Melting point in °C
6.39	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-Ethyl	81	204-207
6.40	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	70	196-198
6.41	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-Ethyl	95	182-183
6.42	2-Phenylethyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	81	155-156
6.43	Cyclopentyl-	-n-Propyl	3-Tetrahydrofuranyl-	65	179-180
6.44	Cyclopentyl-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	41	306-308
6.45	(4-MeO-Ph)- OCH_2-	-Ethyl	-Ethyl	93	160-164
6.46	(4-MeO-Ph)- OCH_2-	-Ethyl	Cyclopentyl-	76	176-178
6.47	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	Cyclopentyl-	91	133-136
6.48	(4-$PhCH_2O$-Ph)-CH_2-	-Ethyl	Cyclopentyl-	86	190
6.49	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	62	206-208
6.50	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	tert.-Butyl-	53	-
6.51	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl		91	-
6.52	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	100	222-224
6.53	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl		100	-
6.54	Benzyl-	-Ethyl		87	-
6.55	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl		79	134-137

This is the replacement sheet
Date: 6 JAN 2000

Step 7: Reactions of cyclisation to obtain the imidazotriazolopyrimidinones (9)

General method (Method A, alternative A):

14.4 mMol of (8) are suspended in 75.5 ml of H_2O and 37.8 ml of ethanol and refluxed with 17.4 ml of 50% NaOH and 4.82 g (65 mMol) of $Ca(OH)_2$ for 24 hours. The mixture is allowed to cool, made acidic, the solid is filtered off and dried. The product is optionally purified by recrystallisation or chromatography.

Using this process the compounds (9) described in Table 7a were prepared, *inter alia*.

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

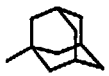
Table 7a:

No.	R^6	R^4	R^2	Yield in %	Melting point in °C
7.1	-H	-Methyl	Benzyl-	35	306
7.2	-H	-n-Propyl	Benzyl-	68	222-223
7.3	-H	-n-Propyl	Cyclopentyl-	59	250
7.4	-Methyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	62	262-264
7.5	-Ethyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	58	253
7.6	-Ethyl	-n-Propyl	-Ethyl	68	229
7.7	-n-Propyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	75	256
7.8	-n-Propyl	-n-Propyl	Phenyl-	49	300 (Decomp.)
7.9	-n-Propyl	-n-Propyl	4-Fluorbenzyl-	65	221
7.10	-i-Propyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	62	260-261
7.11	-n-Butyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	72	246
7.12	-t-Butyl	-n-Propyl	Cyclopentyl-	64	310
7.13	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-Ethyl	85	245-248
7.14	Cyclopentyl-	-n-Propyl	-Methyl	56	248-250
7.15	Cyclopentyl-	-n-Propyl	Benzyl-	70	233
7.16	2-Furyl-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	61	>300(Decomp.)
7.17	2-Furyl-	-n-Propyl	-Ethyl	44	>300(Decomp.)
7.18	Benzyl-	Benzyl-	Cyclopentyl-	13	270
7.19	Benzyl-	-Ethyl	3-Tetrahydrofuranyl-	60	227

This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

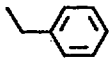
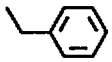
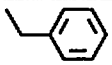
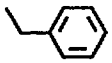
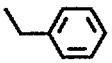
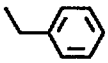
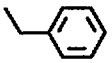
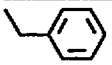
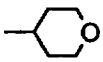
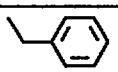
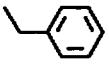
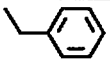
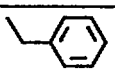
No.	R^6	R^4	R^2	Yield in %	Melting point in °C
7.20	Benzyl-	-Ethyl	4-Tetrahydropyranyl-	64	237
7.21	Benzyl-	-Ethyl	2-Pyridyl-	21	287
7.22	Benzyl-	-Ethyl	4-Pyridyl-	8	346
7.23	Benzyl-	-n-Propyl	-Ethyl	57	223
7.24	Benzyl-	-n-Propyl	-n-Propyl	53	202
7.25	Benzyl-	-Methyl	Cyclopentyl-	13	265-267
7.26	Benzyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	56	242
7.27	Benzyl-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	67	234-235
7.28	Benzyl-	-n-Butyl	Cyclopentyl-	53	238-240
7.29	Benzyl-	-n-Pentyl	Cyclopentyl-	56	231-236
7.30	Phenyl-	-n-Propyl	-Ethyl	97	>300 (Decomp.)
7.31	Phenyl-	-n-Propyl	Cyclopentyl-	78	>300 (Decomp.)
7.32	Benzyl-	-Ethyl	3-Pyridyl-	11	331-332
7.33	Benzyl-	-Ethyl	Cyclohexyl-	74	260-262
7.34	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	60	261-263
7.35	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl	-Ethyl	62	225-227
7.36	2-Furyl-	-n-Propyl	2-Furyl-	9	385-387
7.37	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	-Ethyl	73	230-232
7.38	Cyclohexylmethyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	62	273-274

This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

No.	R^6	R^4	R^2	Yield in %	Melting point in °C
7.39	2-Phenylethyl-	-Ethyl	-Ethyl	31	282-283
7.40	2-Phenylethyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	53	292-294
7.41	Cyclopentyl-	n-Propyl	3-Tetrahydrofuranyl-	56	289-290
7.42	Cyclopentyl-	n-Propyl	Cyclopentyl-	41	306-308
7.43	(4-MeO-Ph)-OCH_2-	-Ethyl	-Ethyl	47	225
7.44	(4-MeO-Ph)-OCH_2-	-Ethyl	Cyclopentyl-	20	234-236
7.45	(4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-	-Ethyl	Cyclopentyl-	70	182
7.46	(4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-	-Ethyl	Cyclopentyl-	70	251
7.47	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	71	252-254
7.48	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl	-tert.-Butyl	73	262-264
7.49	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl		53	337-339
7.50	4-Fluorobenzyl-	-Ethyl		45	325-327
7.51	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl	Cyclopentyl-	60	264-266
7.52	3,4-Difluorobenzyl-	-Ethyl		58	315-317
7.53	Benzyl-	-Ethyl		67	320-322
7.54	3-Pyridylmethyl-	-Ethyl		57	330-332

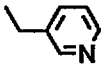
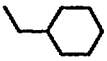
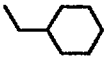
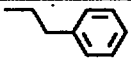
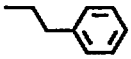
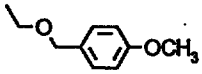
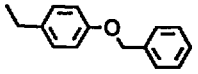
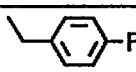
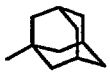
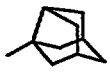
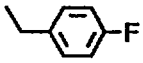
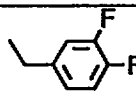
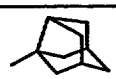
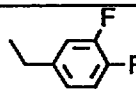
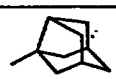
This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

Table 8 summarises the compounds prepared analogously to the processes described above:

Example No	-R^2	-R^4	-R^6	Melting point in °C
1	-Ethyl	-n-Propyl		223
2	-n-Propyl	-n-Propyl		202
3		-Methyl		265-267
4		-Ethyl		242
5		-n-Propyl		234-235
6		-n-Butyl		238-240
7				270
8		-Ethyl		237
9		-Ethyl		227
10	-CH_3	-n-Propyl		248-250
11	-Ethyl	-n-Propyl		245-248
12		-n-Propyl		233
13		-n-Pentyl		231-236
14		-CH_3	-H	306
15		-n-Propyl	-H	222-223
16		-Methyl	-H	285
17		-Ethyl	-H	249-253
18		-n-Propyl	-H	250
19		-n-Propyl	-CH_3	262-264
20		-n-Propyl	-Ethyl	253

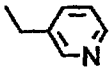
This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Example No.	-R^2	-R^4	-R^6	Melting point in °C
41	-Ethyl	-Ethyl		225-227
42	-Ethyl	-Ethyl		230-232
43		-Ethyl		273-274
44	-Ethyl	-Ethyl		282-283
45		-Ethyl		292-294
46		-n-Propyl		289-290
47		-n-Propyl		306-308
48	-Ethyl	-Ethyl		225
49		-Ethyl		234-236
50		-Ethyl		182
51		-Ethyl		251
52		-Ethyl		252-254
53		-Ethyl		262-264
54		-Ethyl		337-339
55		-Ethyl		325-327
56		-Ethyl		264-266
57		-Ethyl		315-317
58		-Ethyl		320-322

This is the replacement sheet

Date: 6 JAN 2000

Example No.	-R^2	-R^4	-R^6	Melting point in °C
59		-Ethyl		330-332

a): Methanesulphonate

5

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

The structures of the examples of compounds according to the invention synthesised hereinbefore were confirmed by NMR-spectroscopy.

NMR-spectroscopic data of selected compounds:

Example (1)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.66 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.07 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 2.79 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.71 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -CH_2-$\underline{CH_3}$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (2)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ =13.70 (1H, s, broad, NH); 7.43-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.09 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.07 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 2.75 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.74 (4H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$; -$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.92 (6H, m, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$; -$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (3)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ =7.34-7.12 (5H, m, Aryl-H); 4.07 (2H, s, CH_2-Phenyl); 3.55 (3H, s, N-CH_3); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (4)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.68 (1H, s, broad, NH); 7.40-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.19 (2H, qu, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.09 (2H, s, CH_2-Aryl); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.26-1.50 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (5)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.65 (1H, s, broad, NH); 7.38-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 4.08 (2H, s, Phenyl-$\underline{CH_2}$-); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.14-1.49 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Example (6)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.85 (1H, s, broad, NH); 7.62-7.33 (5H, m, Aryl-H); 4.34 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$); 4.28 (2H, s, CH_2-Phenyl); 3.43 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.33-1.38 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-$\underline{CH_2CH_2}$-CH_3); 1.10 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$(CH_2)_3$-$\underline{CH_3}$).

Example (7)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 12.58 (1H, s, broad, NH); 7.52-7.14 (10 H, m, Aryl-H); 5.52 (2H, s, N-CH_2-Aryl); 4.18 (2H, s, -CH_2-Aryl); 3.31 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.21-1.50 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (8)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.82 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.19 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.08 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 3.93; 3.43 (4H, 2m, 2 CH_2-0); 3.09 (1H, m, -CH-THP); 2.00-1.68 (4H, m, 2-CH_2-THP); 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, N-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (9)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.84 (1H, s, broad, NH); 7.34-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.18 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_3$); 4.08 (2H, s, -$\underline{CH_2}$-Phenyl); 4.08-3.74 (4H, m, 2 CH_2-O-3THF); 3.62 (1H, m, CH- 3 THF); 2.29 (2H, m, CH_2- 3 THF); 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, N $CH_2\underline{CH_3}$).

Example (10)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.68 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3); 3.20 (1H, m, CH-Cyclopropyl); 2.45 (3H, s, -CH_3); 2.12-1.52 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-CH_2-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (11)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.64 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3); 3.20 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.80 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}$-CH_3);

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

2.13-1.52 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-CH_2CH_3); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -CH_2-CH_3); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, -N-CH_2-CH_2CH_3).

Example (12)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.88 (1H, s, broad, NH); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.13 (2H, s, -CH_2-Phenyl); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_3$); 3.19 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.09-1.52 (1=H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2CH_2CH_3$); 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_3$).

Example (13)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.60 (1H, s, broad, NH); 7.43-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2(CH_2)_3$-CH_3); 4.19 (2H, s, -CH_2-Phenyl); 3.40 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.31-1.24 (14H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2(CH_2)_3$-CH_3); 0.89 (3H, m, N-$(CH_2)_4$-CH_3).

Example (14)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.85 (1H, s, broad, NH); 8.16 (1H, s, H6); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.15 (2H, s, -CH_2-Phenyl); 3.59 (3H, s, N-CH_3).

Example (15)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.02 (1H, s, broad, NH); 8.19 (1H, s, H6); 7.35-7.14 (5H, m, Aryl-H); 4.18 (2H, s, -CH_2-Phenyl); 4.15 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_3$); 1.75 (2H, m, N-$CH_2CH_2CH_3$); 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_3$).

Example (16)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.18 (1H, s, H6); 3.59 (3H, s, C-CH_3); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.15-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl).

Example (17)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.20 (1H, s, H6); 4.25 (2H, qu, J = 7.0 Hz, N-CH_2-CH_3); 3.27 (1H, m,

This is the replacement sheet

Date: 6 JAN 2000

CH-Cyclopentyl); 2.21-1.52 (8H, m, CH_2-Cyclopentyl); 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz, N-CH_2-$\underline{CH_3}$).

Example (18)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.74 (1H, s, broad, NH); 8.18 (1H, s, H6); 4.14 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}$-CH_2CH_3); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.15-1.54 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-CH_2-$\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-CH_2-$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (19)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.23 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.37 (3H, s, -CH_3); 2.14-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (20)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.25 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.74 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 2.17-1.51 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (21)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.58 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl);2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.15-1.50 (12H, m, CH_2-Cyclopentyl; $(CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$); 0.95; 0.90 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, $(CH_2CH_2\underline{CH_3})_2$).

Example (22)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.13 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 3.05 (1H, m, CH-Isoprop.); 2.14-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.32 (6H, d, J = 7.5 Hz, CH_3-Isoprop.); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Example (23)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.62 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.24 (1H, m, Cyclopentyl-H); 2.70 (2H, t, J = 7.5 Hz, $\underline{CH_2}$-$CH_2CH_2CH_3$); 2.15-1.26 (14H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}$-CH_3, CH_2-$\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_3$); 0.90 (6H, m, N-$CH_2CH_2CH_3$); (-$CH_2$)$_3$-$\underline{CH_3}$).

Example (24)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.40 (1H, m, CH -Cyclopentyl); 2.32-1.63 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.46 (9H, s, C(CH_3)$_3$; 1.02 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2CH_3$).

Example (25)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 14.28 (1H, s, broad, NH); 8.26-7.45 (5H, m, Aryl-H); 4.14 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 1.76 (4H, m, (-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$)$_2$); 0.98; 0.93 (6H, 2t, (-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$)$_2$).

Example (26)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 7.44-7.05 (4H, m, Aryl-H); 4.13 (2H, s, CH_2-Phenyl); 4.11 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2$-CH_3); 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_2$-CH_3); 1.74 (4H, m, (-$CH_2\underline{CH_2}$-CH_3)$_2$); 0.95; 0.89 (6H, 2t, J = 7.5 Hz, (CH_2CH_2-$\underline{CH_3}$)$_2$).

Example (27)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.64 (1H, s, broad, NH); 4.12 (2H, t, J = 7.5 Hz; N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.76 (4H, m, ($\underline{CH_2}CH_3$)$_2$); 1.73 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$)); 2.29 (6H, m, (CH_2-$\underline{CH_3}$)$_2$); 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (28)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.78 (1H, s, broad, NH); 8.19-7.43 (5H, m, Aryl-H); 4.21 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.83 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.81 (2H, m, N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.33 (3H, t, j = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$); 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz, -N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Example (29)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.70 (1H, s, broad, NH); 8.19-7.38 (5H, m, Aryl-H); 4.21 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.28 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.19-1.50 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

Example (30)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.56 (1H, s, broad, NH); 7.70; 6.91; 6.50 (3H, 3m, Furyl-H); 4.00 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 2.66 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$); 1.61 (2H, m, N-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_3); 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz, N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$); 0.77 (3H, t, J = 7.5 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$).

Example (31)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): δ = 13.84 (1H, s, broad, NH); 8.00; 7.18; 6.78 (3H, 3m, Furan-H); 4.26 (2H, t, J = 7.5 Hz, N-$\underline{CH_2}CH_2CH_3$); 3.37 (1H, m, CH-Cyclopentyl); 2.28-1.62 (10 H, m, CH_2-Cyclopentyl; N-$CH_2\underline{CH_2}CH_3$); 1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz; N-$CH_2CH_2\underline{CH_3}$).

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

The following Table contains K_iA_1 (human) and K_iA_2 (rat) receptor binding values.

Table 9:

Example No.:	K_iA_1 [nM]	K_iA_2 [nM]
2	8.1	158
3	1.9	363
4	1.4	422
5	1.7	730
6	8.3	345
13	10.3	1231
17	81.5	3292
21	5.8	731
22	6.4	307
23	6.4	532
24	6.0	539
31	11.4	4455

The following Table contains K_iA_1 (human) receptor binding values.

Table 10:

Example No.	K_iA_3 [nM]
1	2
7	20
11	2
13	26
23	22
38	30
44	5.3
48	25

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

The compounds of general formula (I) may be used on their own or combined with other active substances according to the invention, possibly also together with other pharmacologically active substances. Suitable preparations include, for example, tablets, capsules, suppositories, solutions, syrups, emulsions or dispersible powders. Corresponding tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance or substances with known excipients such as inert diluents, e.g. calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc, and/or agents for achieving delayed release such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate or polyvinyl acetate. The tablets may also be made up of several layers.

Coated tablets may be prepared analogously by coating cores produced in the same way as the tablets with agents conventionally used in tablet coatings, e.g. collidone or shellack, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities, the core may also be made up of several layers. Similarly, the tablet coating may be made up of several layers to achieve delayed release, in which case the excipients used for the tablets may be used.

Syrups of the active substances according to the invention or combinations of active substances may additionally contain a sweetener such as saccharin, cyclamate, glycerol or sugar and a flavouring improving agent, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethylcellulose, wetting agents, e.g. condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Injectable solutions are produced in the usual way, e.g. by adding preservatives such as p-hydroxybenzoates or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid and are transferred into injection vials or ampoules.

The capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may be produced by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

Suitable suppositories may be prepared, for example, by mixing with carriers intended for this purpose such as neutral fats or polyethyleneglycol or derivatives thereof.

A therapeutically active daily dose is between 1 and 800 mg, preferably 10 to 300 mg per adult.

The Examples which follow illustrate the invention without restricting its scope:

Examples of pharmaceutical formulations

A) Tablets

	per Tablet
Active substance	100 mg
Lactose	140 mg
Corn starch	240 mg
Polyvinylpyrrolidone	15 mg
Magnesium stearate	5 mg
	500 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, and then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, moist-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and

This is the replacement sheet
- 6 JAN 2000
Date:

the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed into tablets of suitable shape and size.

B) Tablets

	per Tablet
Active substance	80 mg
Corn starch	190 mg
Lactose	55 mg
Microcrystalline cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone	15 mg
Sodium carboxymethyl starch	23 mg
Magnesium stearate	2 mg
	400 mg

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and processed with the remaining corn starch and water to form a granulated material which is dried and screened. The sodium carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added to this, then mixed together and the mixture is compressed to form tablets of suitable size.

C) Coated tablets

	per coated tablet
Active substance	5 mg
Corn starch	41.5 mg
Lactose	30 mg
Polyvinylpyrrolidone	3 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
	80 mg

The active substance, corn starch, lactose and polyvinylpyrrolidone are thoroughly mixed and moistened with water. The moist mass is pressed through a 1 mm mesh screen, dried at about 45°C and the granules are then

This is the replacement sheet
Date: - 6 JAN 2000

passed through the same screen again. After the addition of magnesium stearate, curved tablet cores measuring 6 mm in diameter are pressed out in a tablet making machine. The tablet cores thus produced are coated in known manner with a covering consisting essentially of sugar and talc. The finished coated tablets are polished with wax.

D) Capsules

	per capsule
Active substance	50 mg
Corn starch	268.5 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
	320 mg

The substance and corn starch are mixed together and moistened with water. The moist mass is screened and dried. The dry granules are screened and mixed with magnesium stearate. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

E) Ampoule solution

Active substance	50 mg
Sodium chloride	50 mg
Water for injections	5 ml

The active substance is dissolved at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 in water and sodium chloride is added to render the solution isotonic. The resulting solution is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are subsequently sterilised and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

F) Suppositories

Active substance	50	mg
Solid fat	1650	mg
	1700	mg

The hard fat is melted. At 40°C the ground active substance is homogeneously dispersed therein. It is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository moulds.

G) Oral Suspension

Active substance	50	mg
Hydroxyethylcellulose	50	mg
Sorbic acid	5	mg
(70%) Sorbitol	600	mg
Glycerol	200	mg
Flavouring	15	mg
Water ad	5	ml

Distilled water is heated to 70°C. Hydroxyethylcellulose is dissolved therein with stirring. After the addition of sorbitol solution and glycerol the mixture is cooled to ambient temperature. At ambient temperature the sorbic acid, flavouring and substance are added. To eliminate air from the suspension it is evacuated with stirring.

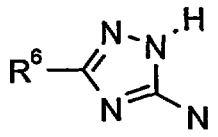
This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Patent Claims

1. Compounds which may be obtained by the following reaction steps:

a) reacting 0.1 mol of a triazole of general formula (3)



(3)

wherein

R^6 may denote hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert.butyl, phenyl, benzyl, cyclopentyl, 2-furyl, 3-pyridylmethyl, cyclohexylmethyl, 2-phenylethyl, (4-MeO-Ph)-O-CH_2-, (4-MeO-Ph)-CH_2-O-CH_2-, (4-PhCH_2O-Ph)-CH_2-, 4-F-Ph-CH_2- or 3,4-F-Ph-CH_2,

with 0.13 mol of ethyl cyanoacetate in the presence of 0.1 mol of sodium ethoxide in absolute ethanol by refluxing over a period of 4-6 hours to form the corresponding triazolopyrimidine, which is isolated after the reaction mixture has been cooled and subsequently mixed with water and acidified

b) subsequently reacting 66 mmol of the resulting triazolopyrimidine at ambient temperature with 76 mmol of an alkyl halide of the type R'-X,
wherein R' represents the group R^4,
where R^4 denotes methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl or benzyl,
in anhydrous dimethylformamide in the presence of 76 mmol of potassium carbonate over a period of 1-2 days to form the corresponding alkylated triazolopyrimidine, which is isolated and then optionally subjected to chromatographic purification,

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

c) reacting 10 mmol of the alkyltriazolopyrimidine resulting from step b) with 20 mmol of isoamyl nitrite at a temperature of <0°C in anhydrous dimethylformamide over a period of 4-24 hours to obtain the corresponding nitroso compound, which is isolated,

d1) suspending 12.7 mmol of a nitroso derivative obtained according to step c) in water, adding 4.9 g of $Na_2S_2O_4$, heating the suspension to 80°C, adding 15 ml of 50% H_2SO_4 and refluxing the mixture until the reaction is complete, as a result of which, after cooling, the product can be isolated either directly as the precipitated hemisulphate or, after neutralisation with 30% sodium hydroxide solution, as a precipitated free base,
or

d2) dissolving 11.5 mmol of a nitroso derivative obtained according to step c) in a mixture of 175 ml of 25% aqueous ammonia and 36 ml of ethanol and reacting with a solution of 6.1 g of $Na_2S_2O_4$ in 57 ml of water at ambient temperature over a period of 1.5-3 hours, filtering off the resulting diamine,

e) combining 30 mmol of a diamine obtained according to step d1) or step d2), suspended in anhydrous dimethylformamide, with 45 mmol of dimethylaminopyridine (or 78 mmol, in the case of hemisulphates) and stirring the mixture over a period of 30 minutes at ambient temperature, cooling the reaction mixture to a temperature of 5-10°C and adding 39 mmol of a carboxylic acid chloride of the type R^2-COCl dissolved in 16 ml of anhydrous dimethylformamide,
wherein

R2 denotes methyl, ethyl, n-propyl, tert. butyl, phenyl, benzyl, 2-furyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-tetrahydrofuranyl, 4-tetrahydropyranyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 4-F-Ph-CH_2-, adamantan-1-yl or noradamantan-3-yl,

This is the replacement sheet

* C L M S *

Date: - 6 JAN 2000

and stirring for 2 hours at 10°C and subsequently stirring overnight at ambient temperature, resulting in the corresponding amides, which are isolated after working up and purification by crystallisation or chromatography,

f) cyclising 14.4 mmol of the carboxylic acid amide derivatives obtained in step e) by heating the amides in a solvent mixture of 75.5 ml of water and 37.8 ml of ethanol after the addition of 17.4 ml of 50% NaOH and 4.82 g of $Ca(OH)_2$ over a period of 24 hours at reflux temperature and isolating the corresponding cyclisation products after cooling and acidifying the reaction mixture and optional purification by recrystallisation or chromatography.

2. Compound according to claim 1 wherein R^2 denotes cyclopentyl, selected from the group consisting of:

- compound of melting point 250°C, wherein R^6 denotes H and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 262-264°C, wherein R^6 denotes -methyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 253°C, wherein R^6 denotes -ethyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 256°C, wherein R^6 denotes -n-propyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 260-261°C, wherein R^6 denotes i-propyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 246°C, wherein R^6 denotes -n-butyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 310°C, wherein R^6 denotes -t-butyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point >300°C (decomp.), wherein R^6 denotes 2-furyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 270°C, wherein R^6 denotes benzyl and R^4 denotes benzyl;
- compound of melting point 265-267°C, wherein R^6 denotes benzyl and R^4 denotes methyl;
- compound of melting point 242°C, wherein R^6 denotes benzyl and R^4 denotes ethyl;

This is the replacement sheet

* C L M S *

Date: - 6 JAN 2000

- compound of melting point 234-235°C, wherein R^6 denotes benzyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 238-240°C, wherein R^6 denotes benzyl and R^4 denotes n-butyl;
- compound of melting point 231-236°C, wherein R^6 denotes benzyl and R^4 denotes n-pentyl;
- compound of melting point >300°C (decomp.), wherein R^6 denotes phenyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 217-220°C, wherein R^6 denotes H and R^5 denotes n-propyl;
- compound of melting point 260°C, wherein R^6 denotes H and R^5 denotes ethyl;
- compound of melting point 261-263°C, wherein R^6 denotes 3-pyridylmethyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 273-274°C, wherein R^6 denotes cyclohexylmethyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 292-294°C, wherein R^6 denotes 2-phenylethyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 306-308°C, wherein R^6 denotes cyclopentyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 234-236°C, wherein R^6 denotes (4-MeO-Ph)-OCH_2- and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 182°C, wherein R^6 denotes (4-MeO-Ph)- CH_2-O-CH_2- and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 251°C, wherein R^6 denotes (4-$PhCH_2O$-Ph)-CH_2- and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 252-254°C, wherein R^6 denotes 4-fluorobenzyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 264-266°C, wherein R^6 denotes 3,4-difluorobenzyl and R^4 denotes ethyl;

optionally in the form of their racemates, their enantiomers, in the form of their diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compound which may be obtained according to claim 1

* C L M S *

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

wherein R^2 denotes ethyl, selected from the group consisting of:

- compound of melting point 229°C, wherein R^6 denotes -ethyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 245-248°C, wherein R^6 denotes cyclopentyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point >300°C (decomp.), wherein R^6 denotes 2-furyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 223°C, wherein R^6 denotes benzyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point >300°C (decomp.), wherein R^6 denotes phenyl and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 225-227°C, wherein R^6 denotes 3-pyridylmethyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 230-232°C, wherein R^6 denotes cyclohexylmethyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 282-283°C, wherein R^6 denotes 2-phenylethyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 225°C, wherein R^6 denotes (4-MeO-Ph)-OCH_2- and R^4 denotes ethyl;

optionally in the form of their racemates, their enantiomers, in the form of their diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

4. Compound which may be obtained according to claim 1 wherein R^2 denotes benzyl, selected from the group consisting of:

- compound of melting point 306°C, wherein R^6 denotes H and R^4 denotes methyl;
- compound of melting point 222-223°C, wherein R^6 denotes H and R^4 denotes n-propyl;
- compound of melting point 233°C, wherein R^6 denotes cyclopentyl and R^4 denotes n-propyl;

optionally in the form of their racemates, their enantiomers, in the form of their diastereomers and

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

* C L M S *

mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

5. Compound which may be obtained according to claim 1 wherein R^2 denotes noradamantan-3-yl, selected from the group consisting of:

- compound of melting point 325-327°C, wherein R^6 denotes 4-fluorobenzyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 315-317°C, wherein R^6 denotes 3,4-difluorobenzyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 320-322°C, wherein R^6 denotes benzyl and R^4 denotes ethyl;
- compound of melting point 330-332°C, wherein R^6 denotes 3-pyridylmethyl and R^4 denotes ethyl;

optionally in the form of their racemates, their enantiomers, in the form of their diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

6. Compound which may be obtained according to claim 1, selected from the group consisting of:

- compound of melting point 300°C (decomp.), wherein R^6 denotes n-propyl, R^4 denotes n-propyl and R^2 denotes phenyl;
- compound of melting point 221°C, wherein R^6 denotes n-propyl, R^4 denotes n-propyl and R^2 denotes 4-fluorobenzyl;
- compound of melting point 248-250°C, wherein R^6 denotes cyclopentyl, R^4 denotes n-propyl and R^2 denotes methyl;
- compound of melting point 227°C, wherein R^6 denotes benzyl, R^4 denotes ethyl and R^2 denotes 3-tetrahydrofuryl;
- compound of melting point 237°C, wherein R^6 denotes benzyl, R^4 denotes ethyl and R^2 denotes 4-tetrahydropyranyl;
- compound of melting point 287°C, wherein R^6 denotes benzyl, R^4 denotes ethyl and R^2 denotes 2-pyridyl;

This is the replacement sheet

* C L M S *

Date: - 6 JAN 2000

- compound of melting point 346°C, wherein R^6 denotes benzyl, R^4 denotes ethyl and R^2 denotes 4-pyridyl;
- compound of melting point 202°C, wherein R^6 denotes benzyl, R^4 denotes n-propyl and R^2 denotes n-propyl;
- compound of melting point 331-332°C, wherein R^6 denotes benzyl, R^4 denotes ethyl and R^2 denotes 3-pyridyl;
- compound of melting point 260-262°C, wherein R^6 denotes benzyl, R^4 denotes ethyl and R^2 denotes cyclohexyl;
- compound of melting point 385-387°C, wherein R^6 denotes 2-furyl, R^4 denotes n-propyl and R^2 denotes 2-furyl;
- compound of melting point 289-290°C, wherein R^6 denotes cyclopentyl, R^4 denotes n-propyl and R^2 denotes 3-tetrahydrofuryl;
- compound of melting point 262-264°C, wherein R^6 denotes 4-fluorobenzyl, R^4 denotes ethyl and R^2 denotes tert.butyl;
- compound of melting point 337-339°C, wherein R^6 denotes 4-fluorobenzyl, R^4 denotes ethyl and R^2 denotes adamantan-1-yl;

optionally in the form of their racemates, their enantiomers, in the form of their diastereomers and mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

7. Use of a compound according to one of claims 1 to 6 for the preparation of a pharmaceutical composition.

8. Pharmaceutical preparations containing as active substance one or more compounds according to one of claims 1 to 6 or the physiologically acceptable acid addition salts thereof combined with conventional excipients and/or carriers.

* C L M S *

This is the replacement sheet

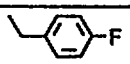
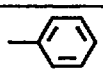
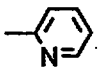
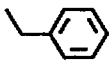
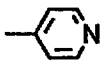
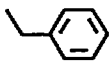
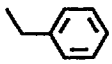
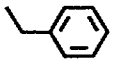
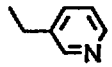
Date: - 6 JAN 2000

Abstract

The invention relates to new triazolopurine derivatives and fundamental triazolopurine substances, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions.

This is the replacement sheet

Date: - 6 JAN 2000

Example No.	-R^2	-R^4	-R^6	Melting point in °C
21		-n-Propyl	-n-Propyl	256
22		-n-Propyl	-i-Propyl	260-261
23		-n-Propyl	-n-Butyl	246
24		-n-Propyl		310
25		-n-Propyl	-n-Propyl	300 Decomp.
26		-n-Propyl	-n-Propyl	221
27	-Ethyl	-n-Propyl	-Ethyl	229
28	-Ethyl	-n-Propyl		> 300 Decomp.
29		-n-Propyl		> 300 Decomp.
30	-H	-n-Propyl		> 300 Decomp.
31	-Ethyl	-n-Propyl		> 300 Decomp.
32		-n-Butyl	-H	243
33		-Ethyl		287
34		-Ethyl		346
35		-Ethyl		331-332
36		-n-Propyl		385-387
37		-Ethyl		260-262
38		-Ethyl		243-244
39		-Ethyl		343-345
40		-Ethyl		261-263

REPLACEMENT SHEET
04 MAR 2000

9805-315--0
IPOS.

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
C07D 487/14, A61K 31/505 // (C07D 487/14, 249:00, 239:00, 235:00)

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 98/03511**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Januar 1998 (29.01.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/03841

(22) Internationales Anmeldedatum: 17. Juli 1997 (17.07.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 29 378.2 20. Juli 1996 (20.07.96) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ SG US)*: BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Anmelder *(nur für AU CA GB IE NZ SG)*: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: KÜFNER-MÜHL, Ulrike [DE/DE]; Schlossbergstrasse 8, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). KUMMER, Werner [DE/DE]; Georg-Scheuing-Strasse 15, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Im Weiher 8, D-55435 Gau-Algesheim (DE). GAIDA, Wolfram [DE/DE]; Selztalstrasse 77b, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). LEHR, Erich [DE/DE]; In der Toffel 5, D-55425 Waldalgesheim (DE). MIERAU, Joachim [DE/DE]; An den Weiden 3, D-55127 Mainz am Rhein (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer-Winter-Hohl 8b, D-55268 Nieder-Olm (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

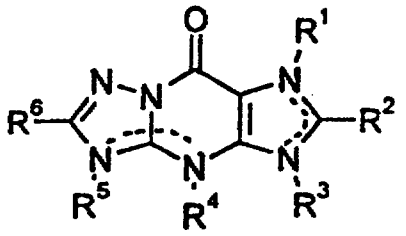
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: NEW TRIAZOLOPURINES, METHOD OF PREPARING THEM AND THEIR USE AS DRUGS

(54) Bezeichnung: NEUE TRIAZOLOPURINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

The invention pertains to triazolopurines of formula (I). The claimed compounds show an affinity to adenosine receptors and thus represent a new class of adenosine antagonists. Generally, adenosine antagonists can have a therapeutically useful effect in cases where diseases or pathological situations involve activation of adenosine receptors.



(I)

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Triazolopurine der Formel (I). Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine Affinität zu Adenosin-Rezeptoren auf und stellen somit eine neue Klasse von Adenosin-Antagonisten dar. Generell können Adenosin-Antagonisten in den Fällen eine therapeutisch nutzbare Wirkung entfalten, in denen Krankheiten oder pathologische Situationen mit einer Aktivierung von Adenosin-Rezeptoren verbunden sind.