



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 15 851 T2 2007.05.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 448 195 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 15 851.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/02057**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 783 941.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/041707**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.11.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.05.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/44 (2006.01)**

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0103836 16.11.2001 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

ALCARAZ, Lilian Astrazeneca R & D Charnwood, Leicestershire LE11 5RH, GB; JOHNSON, Timothy Astrazeneca R & D Charnwood, Leicestershire LE11 5RH, GB; STOCKS, Micheal Astrazeneca R & D Charnwood, Leicestershire LE11 5RH, GB

(54) Bezeichnung: **N-ADAMANTYLMETHYL-DERIVATE UND ZWISCHENPRODUKTE ALS PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG**

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

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

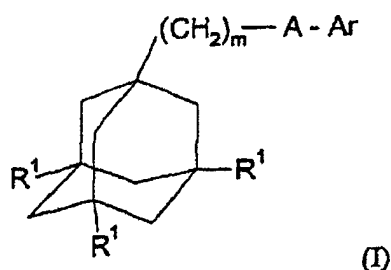
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Adamantanderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen, ein Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen und ihre Verwendung bei der Therapie.

[0002] Der P2X₇-Rezeptor (früher unter der Bezeichnung P2Z-Rezeptor bekannt), bei dem es sich um einen ligandengesteuerten Ionenkanal handelt, ist auf verschiedenen Zelltypen, größtenteils denjenigen, die bekanntlich am Entzündungs-/Immunprozeß beteiligt sind, im einzelnen Makrophagen, Mastzellen und Lymphozyten (T und B) anzutreffen. Die Aktivierung des P2X₇-Rezeptors durch extrazelluläre Nukleotide, insbesondere Adenosintriphosphat, führt zur Freigabe von Interleukin-1 β (IL-1 β) und Riesenzellenbildung (Makrophagen/Mikrogliazellen), Degranulation (Mastzellen) und Proliferation (T-Zellen), Apoptose und L-Selectin-Abspaltung (Lymphozyten). P2X₇-Rezeptoren befinden sich auch auf antigenpräsentierenden Zellen (APC), Keratinozyten, speichelproduzierenden Acinuszellen (Parotiszellen), Hepatozyten und Mesangialzellen.

[0003] Wünschenswert wäre die Herstellung von Verbindungen, die als P2X₇-Rezeptorantagonisten wirksam sind, zur Verwendung bei der Behandlung von Entzündungs-, Immun- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei deren Ätiologie der P2X₇-Rezeptor eine Rolle spielen kann.

[0004] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine Verbindung der Formel

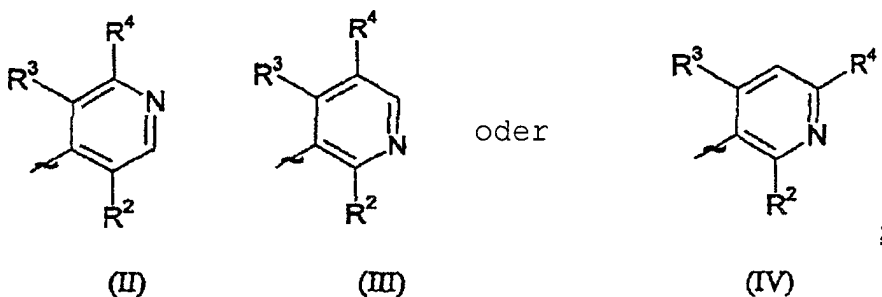


worin m für 1, 2 oder 3 und vorzugsweise 1 oder 2 steht;

R¹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff- oder Halogenatom (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) und vorzugsweise ein Wasserstoffatom steht;

A für C(O)NH oder vorzugsweise NHC(O) steht;

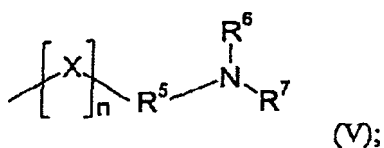
Ar für eine Gruppe



steht;

einer der Reste R² und R³ für Halogen, Nitro, Amino, Hydroxyl oder eine unter (i) gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom substituiertes C₁-C₆-Alkyl, (ii) C₃-C₈-Cycloalkyl, (iii) gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom substituiertes C₁-C₆-Alkoxy und (iv) C₃-C₈-Cycloalkyloxy ausgewählte Gruppe steht und der andere für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;

R⁴ für eine Gruppe



steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine >N-R⁸-Gruppe steht;

n für 0 oder 1 steht;

R^5 für eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C_1 - C_6 -Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, steht;

R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C_1 - C_6 -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy und (Di)- C_1 - C_4 -alkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxylgruppe) ausgewählten Substituenten) oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C_1 - C_6 -Alkoxy ausgewählten Substituenten) stehen und

R^8 für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C_1 - C_6 -Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, steht;

mit den Maßgaben, daß:

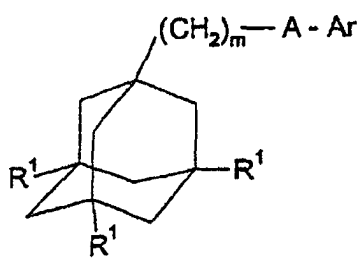
(a) dann, wenn n für 0 steht, A für $NHC(O)$ steht; und

(b) dann, wenn n für 1 steht, X für Sauerstoff steht und A für $C(O)NH$ steht, R^6 und R^7 nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen oder nicht beide gleichzeitig für ein unsubstituiertes C_1 - C_6 -Alkyl stehen, oder dann, wenn einer der Reste R^6 und R^7 für ein Wasserstoffatom steht, der andere nicht für ein unsubstituiertes C_1 - C_6 -Alkyl steht; und

(c) dann, wenn n für 1 steht, X für Sauerstoff, Schwefel oder $>NH$ steht und A für $NHC(O)$ steht, R^6 und R^7 nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen oder nicht beide gleichzeitig für ein unsubstituiertes C_1 - C_6 -Alkyl stehen, oder dann, wenn einer der Reste R^6 und R^7 für ein Wasserstoffatom steht, der andere nicht für ein unsubstituiertes C_1 - C_6 -Alkyl oder $-CH_2CH_2OH$ steht;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

[0005] Gegenstand der Erfindung ist nach einer Ausführungsform eine Verbindung der Formel

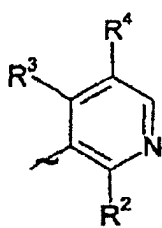
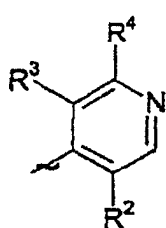


worin m für 1, 2 oder 3 und vorzugsweise 1 oder 2 steht;

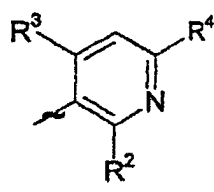
R^1 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff- oder Halogenatom (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) und vorzugsweise ein Wasserstoffatom steht;

A für $C(O)NH$ oder vorzugsweise $NHC(O)$ steht;

Ar für eine Gruppe



oder

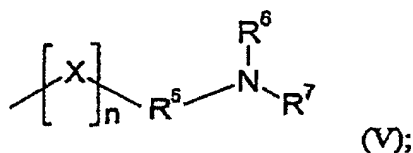


;

steht;

einer der Reste R^2 und R^3 für Halogen, Nitro, Amino, Hydroxyl oder eine unter (i) gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, (ii) C_3 - C_8 -Cycloalkyl, (iii) gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom substituiertes C_1 - C_6 -Alkoxy und (iv) C_3 - C_8 -Cycloalkyloxy ausgewählte Gruppe steht und der andere für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;

R^4 für eine Gruppe



steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $>N-R^8$ -Gruppe steht;

n für 0 oder 1 steht;

R^5 für eine C_1-C_5 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C_1-C_6 -Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, steht;

R^6 , R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_5 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C_1-C_6 -Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, stehen;

mit den Maßgaben, daß:

(d) dann, wenn n für 0 steht, A für $NHC(O)$ steht; und

(e) dann, wenn n für 1 steht, X für Sauerstoff steht und A für $C(O)NH$ steht, R^6 und R^7 nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen oder nicht beide gleichzeitig für ein unsubstituiertes C_1-C_5 -Alkyl stehen, oder dann, wenn einer der Reste R^6 und R^7 für ein Wasserstoffatom steht, der andere nicht für ein unsubstituiertes C_1-C_5 -Alkyl steht; und

(f) dann, wenn n für 1 steht, X für Sauerstoff, Schwefel oder $>NH$ steht und A für $NHC(O)$ steht, R^6 und R^7 nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen oder nicht beide gleichzeitig für ein unsubstituiertes C_1-C_5 -Alkyl stehen, oder dann, wenn einer der Reste R^6 und R^7 für ein Wasserstoffatom steht, der andere nicht für ein unsubstituiertes C_1-C_5 -Alkyl oder $-CH_2CH_2OH$ steht;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

[0006] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung kann ein Alkylsubstituent oder ein Alkylteil in einer Substituentengruppe linear oder verzweigt sein, sofern nicht anders vermerkt. Beispiele für Alkylgruppen/Alkylteile, die bis zu 6 Kohlenstoffatome enthalten, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und Kombinationen von zwei oder mehr davon. Die Alkylgruppen in einer Di- C_1-C_4 -alkylaminosubstituentengruppe können gleich oder verschieden sein. Des weiteren versteht es sich, daß in der Definition von R^5 dann, wenn es sich bei mindestens einem fakultativen Substituenten um eine Hydroxyl- oder Alkoxygruppe handelt, diese nicht an ein entweder -X- oder $-NR^6R^7$ benachbartes Kohlenstoffatom gebunden ist. Ganz analog sollte in den Definitionen von R^6 , R^7 und R^8 ein Hydroxyl- oder Alkoxyteil nicht an ein einem Stickstoffatom benachbartes Kohlenstoffatom gebunden sein.

[0007] Nach einer Ausführungsform der Erfindung steht Ar für eine Gruppe der Formel (II) oder (III).

[0008] Nach einer anderen Ausführungsform der Erfindung steht Ar für eine Gruppe der Formel (II).

[0009] Einer der Reste R^2 und R^3 steht für Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod), Nitro, Amino ($-NH_2$), Hydroxyl oder eine unter (i) gegebenenfalls durch mindestens ein (z.B. ein, zwei, drei oder vier) Halogenatom(e) gemäß obiger Definition substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl, (ii) C_3-C_8 -Cycloalkyl (z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl), (iii) gegebenenfalls durch mindestens ein (z.B. ein, zwei, drei oder vier) Halogenatom(e) gemäß obiger Definition substituiertes C_1-C_6 -Alkoxy, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkoxy, und (iv) C_3-C_8 -Cycloalkoxy (z.B. Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy) ausgewählte Gruppe steht und der andere für ein Wasserstoff- oder Halogenatom gemäß obiger Definition steht.

[0010] Nach einer Ausführungsform der Erfindung steht einer der Reste R^2 und R^3 für ein Halogenatom (wie Chlor oder Brom) und der andere für ein Wasserstoffatom.

[0011] Nach einer Ausführungsform der Erfindung steht n für 0.

[0012] R^5 steht für eine C_1-C_5 -Alkylgruppe (z.B. eine C_1-C_3 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen Substituenten (z.B. einen, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig voneinander), der unter Hydroxyl, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) und C_1-C_6 -Alkoxy und vorzugsweise C_1-C_4 -Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy und Kombinationen von zwei oder mehr davon) ausgewählt ist, substituiert sein kann.

[0013] Nach einer Ausführungsform der Erfindung steht R^5 für $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ oder $-CH_2CH(OH)CH_2-$.

[0014] R^6 und R^7 stehen jeweils unabhängig voneinander für:

(i) ein Wasserstoffatom,

(ii) C_1-C_6 -Alkyl und vorzugsweise C_1-C_5 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen Substi-

tuenten (z.B. einen, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig voneinander), ausgewählt unter Hydroxyl, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod), C₁-C₆-Alkoxy und vorzugsweise C₁-C₄-Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy und Kombinationen von zwei oder mehr davon) und (Di)-C₁-C₄-alkylamino und vorzugsweise (Di)-C₁-C₂-alkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine, z.B. eine oder zwei, Hydroxylgruppe(n)), oder

(iii) C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen Substituenten (z.B. einen, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig voneinander), ausgewählt unter Hydroxyl, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) und C₁-C₆-Alkoxy und vorzugsweise C₁-C₄-Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy und Kombinationen von zwei oder mehr davon).

[0015] Nach einer Ausführungsform der Erfindung stehen R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für:

(i) ein Wasserstoffatom,

(ii) C₁-C₅-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen Substituenten (z.B. einen, zwei oder drei Substituenten unabhängig voneinander), ausgewählt unter Hydroxyl und (Di)-C₁-C₄-alkylamino und vorzugsweise (Di)-C₁-C₂-alkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine, z.B. eine oder zwei, Hydroxylgruppe(n)) oder

(iii) C₅-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine, z.B. eine oder zwei, Hydroxylgruppe(n).

[0016] R⁶ steht für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe und vorzugsweise eine C₁-C₃-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen Substituenten (z.B. einen, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig voneinander), ausgewählt unter Hydroxyl, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) und C₁-C₆-Alkoxy und vorzugsweise C₁-C₄-Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy und Kombinationen von zwei oder mehr davon), substituiert sein kann.

[0017] Nach einer Ausführungsform der Erfindung steht R⁸ für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch mindestens eine, z.B. eine oder zwei, Hydroxylgruppe(n) substituierte C₁-C₃-Alkylgruppe.

[0018] Nach einer anderen Ausführungsform der Erfindung stehen R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe (z.B. eine C₁-C₃-Alkylgruppe), die gegebenenfalls durch mindestens einen Substituenten (z.B. einen, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig voneinander), ausgewählt unter Hydroxyl, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) und C₁-C₆-Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy und Kombinationen von zwei oder mehr davon), substituiert sein kann.

[0019] Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung stehen R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe (z.B. eine C₁-C₃-Alkylgruppe), die gegebenenfalls durch mindestens eine, z.B. eine, zwei oder drei, Hydroxylgruppe(n) substituiert sein kann, wie -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(Isopropyl)CH₂OH, -CH(CH₂OH)₂ oder -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH.

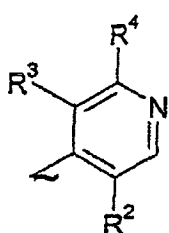
[0020] Gegenstand der Erfindung ist nach einer Ausführungsform eine Untergruppe von Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Solvaten davon, in der

m für 1 steht;

R¹ jeweils für ein Wasserstoffatom steht;

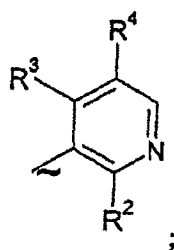
A für NHC(O) steht;

Ar für eine Gruppe



(II)

oder

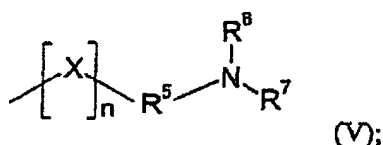


(III)

steht;

einer der Reste R² und R³ für ein Halogenatom steht und der andere für ein Wasserstoffatom steht;

R⁴ für eine Gruppe



steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine >N-R⁸-Gruppe steht;

n für 0 oder 1 steht;

R⁵ für eine gegebenenfalls durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte C₁-C₃-Alkylgruppe steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁-C₅-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei unabhängig voneinander unter Hydroxyl und (Di)-C₁-C₂-alkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxylgruppe) ausgewählte Substituenten) oder C₆-Cycloalkyl (substituiert durch mindestens eine Hydroxylgruppe) stehen und

R⁸ für ein Wasserstoffatom oder eine durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte C₂-Alkylgruppe steht und

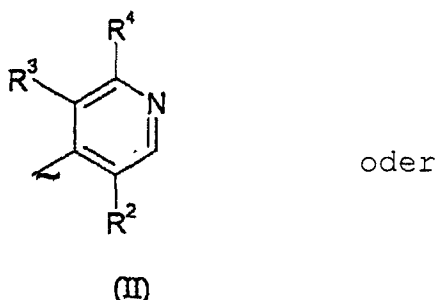
mit den oben aufgeführten Maßgaben (a), (b) und (c).

[0021] Gegenstand der Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung eine weitere Untergruppe von Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Solvaten davon, in der m für 1 steht;

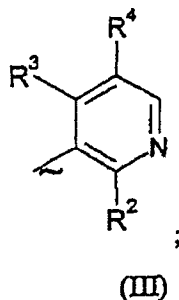
R¹ jeweils für ein Wasserstoffatom steht;

A für NHC(O) steht;

Ar für eine Gruppe



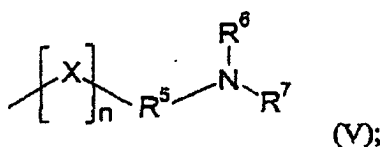
oder



steht;

einer der Reste R² und R³ für ein Halogenatom steht und der andere für ein Wasserstoffatom steht;

R⁴ für eine Gruppe



steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine >N-R⁸-Gruppe steht;

n für 0 oder 1 steht;

R⁵ für eine gegebenenfalls durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte C₂-C₃-Alkylgruppe steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxylgruppen substituierte C₁-C₅-Alkylgruppe stehen und

R⁸ für ein Wasserstoffatom oder eine durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte C₂-Alkylgruppe steht und

mit den oben aufgeführten Maßgaben (d), (e) und (f).

[0022] Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind:

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamid,

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,

N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}nicotinamid,

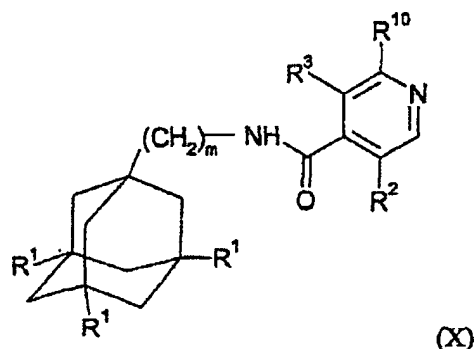
N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-{3-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}propyl}nicotinamid,

N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-{3-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}propyl}nicotinamid,

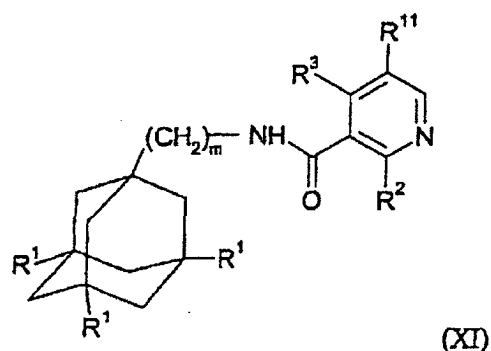
N-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-aminopropyl)-5-chlorisonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(ethylamino)propyl]isonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethyl}thio)isonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propyl}isonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}isonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(isopropylamino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[[(2S)-2-hydroxypropyl]amino]propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]amino]propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]amino]propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(4-methylcyclohexyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino]propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[2-(methylamino)ethyl]amino]propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[3-(methylamino)propyl]amino]propyl)isonicotinamid-bis(trifluoracetat),
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-({2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[2-(diethylamino)ethyl]amino]propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[[(2R)-2-hydroxypropyl]amino]propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({[3-(methylamino)propyl]amino}methyl)isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[(2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl)amino]methyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({[2-(methylamino)ethyl]amino}methyl)isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]ethyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(methylamino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-[[[(2S)-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]oxy]isonicotinamid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-2-({3-[bis(3-hydroxypropyl)amino]propyl}amino)-3-chlorisonicotinamid-dihydrochlorid
 und alle pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

[0023] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon, bei dem man:

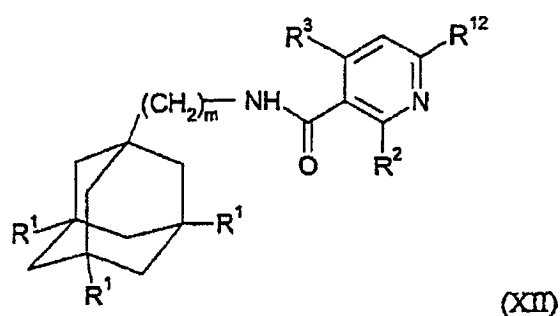
(i) wenn n für 0 steht und R⁵ für CH₂ steht, eine Verbindung der Formel



worin R¹⁰ für -C(O)H oder -CH₂L¹ steht, L¹ für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen, para-Toluolsulfonat oder Methansulfonat) steht und m, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel



worin R^{11} für $-C(O)H$ oder $-CH_2L^2$ steht, L^2 für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen, para-Toluolsulfonat oder Methansulfonat) steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel

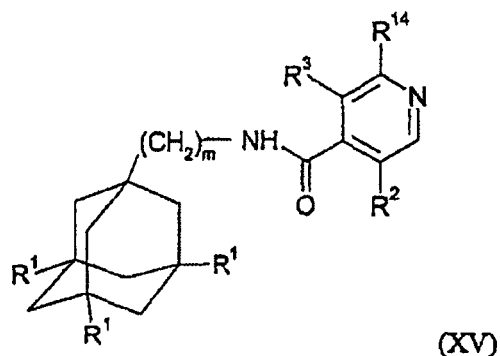


worin R^{12} für $-C(O)H$ oder $-CH_2L^3$ steht, L^3 für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen, para-Toluolsulfonat oder Methansulfonat) steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (XIII), HNR^6R^7 , worin R^6 und R^7 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, und zwar unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung, wenn R^{10} , R^{11} oder R^{12} für $-C(O)H$ steht, oder in Gegenwart einer geeigneten Base, wenn R^{10} , R^{11} oder R^{12} für $-CH_2L^1$, $-CH_2L^2$ bzw. $-CH_2L^3$ steht oder

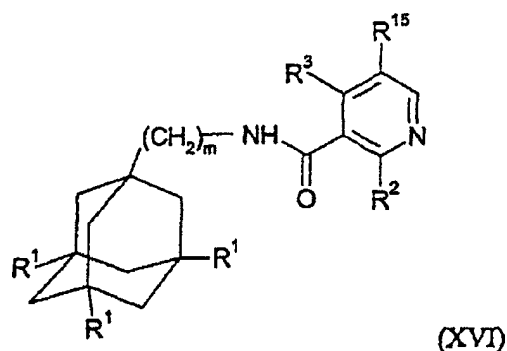
(ii) wenn n für 0 steht, R^5 für $(CH_2)_2$ steht und R^6 und R^7 beide für Wasserstoff stehen, eine Verbindung der Formel (X) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition, worin R^{10} für $-CH_2L^1$ steht, oder eine Verbindung der Formel (XI) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition, worin R^{11} für $-CH_2L^2$ steht, oder eine Verbindung der Formel (XII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition, worin R^{12} für $-CH_2L^3$ steht, mit einem Alkalimetallcyanid umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion durchführt; oder

(iii) wenn n für 0 steht, R^5 für $(CH_2)_2$ steht und mindestens einer der Reste R^6 und R^7 von Wasserstoff verschieden ist, eine wie unter (ii) oben hergestellte Verbindung unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit mindestens einer Verbindung der Formel (XIV), $R^{13}C(O)H$, worin R^{13} für eine gegebenenfalls substituierte C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_3 - C_8 -Cycloalkylgruppe gemäß der unter Formel (I) für R^6 und R^7 angegebenen Definition steht, umsetzt; oder

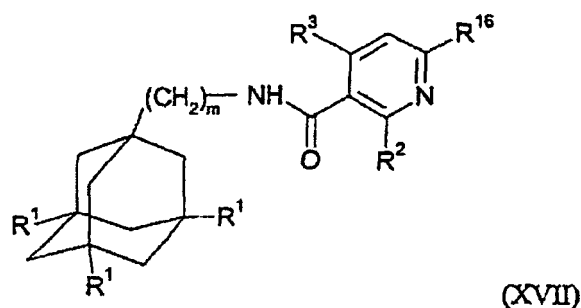
(iv) wenn n für 0 steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) definiert substituierte C_3 - C_5 -Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel



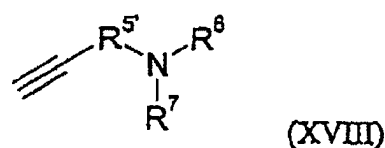
worin R^{14} für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen oder Trifluormethansulfonat) steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel



worin R^{15} für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen oder Trifluormethansulfonat) steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen,
oder
eine Verbindung der Formel

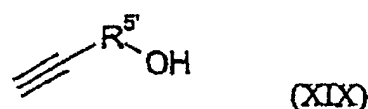


worin R^{16} für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen oder Trifluormethansulfonat) steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen,
mit einer Verbindung der Formel



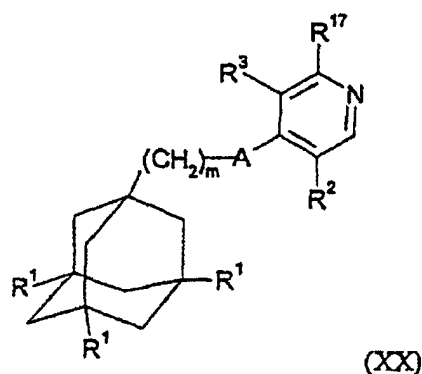
worin R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) für R^5 definiert substituierte C_1 - C_3 -Alkylgruppe steht und R^6 und R^7 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt und danach eine Hydrierungsreaktion durchführt; oder

(v) wenn n für 0 steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) definiert substituierte C_3 - C_5 -Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition mit einer Verbindung der Formel

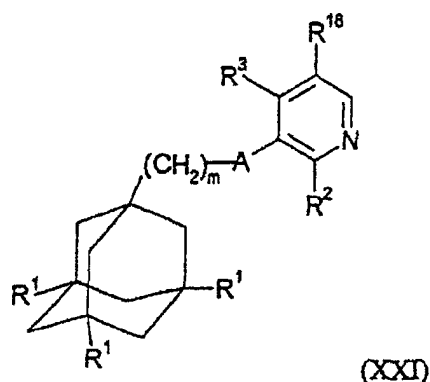


worin R^5 die unter Formel (XVIII) unter (iv) oben angegebene Bedeutung besitzt, umgesetzt, danach eine Hydrierungsreaktion und danach eine Oxidationsreaktion durchführt und danach unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umsetzt; oder

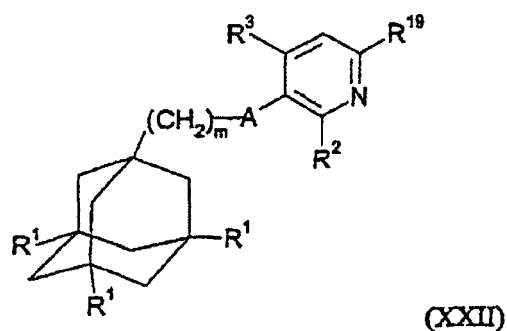
(vi) wenn n für 1 steht und X für Sauerstoff oder $>N-R^8$ steht, eine Verbindung der Formel



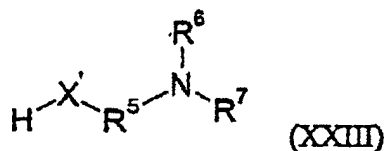
worin R^{17} für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen oder Trifluormethansulfonat) steht und m , A , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel



worin R^{18} für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen oder Trifluormethansulfonat) steht und m , A , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel

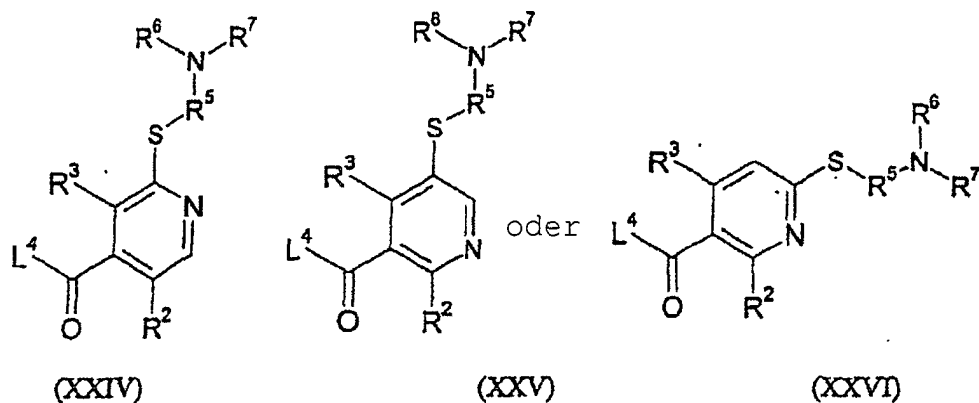


worin R^{19} für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen oder Trifluormethansulfonat) steht und m , A , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel

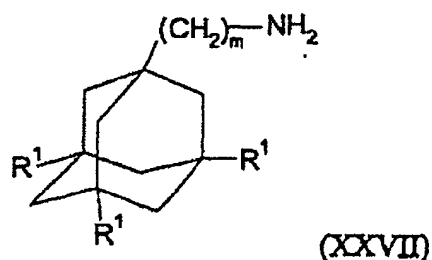


worin X' für Sauerstoff oder $>N-R^8$ steht und R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt; oder

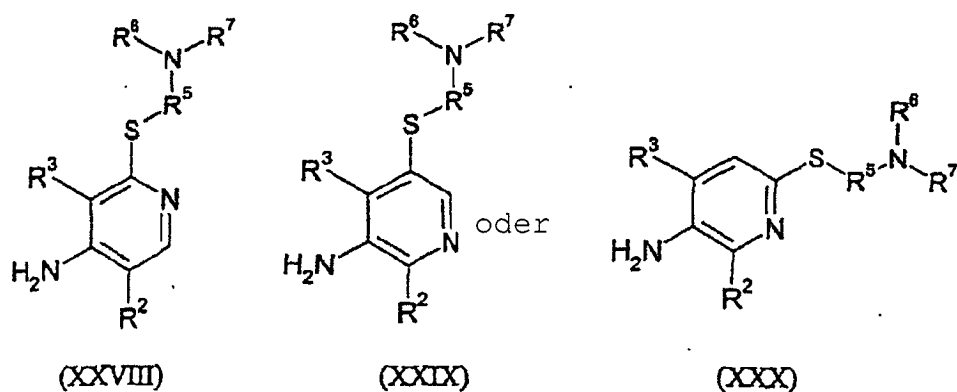
(vii) wenn A für $NHC(O)$ steht, n für 1 steht und X für Schwefel steht, eine Verbindung der Formel



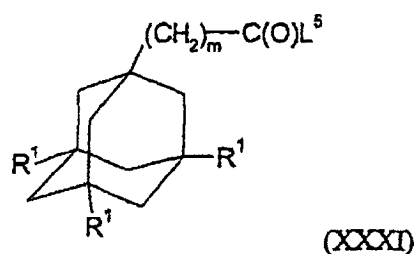
worin in jeder der Formeln (XXIV), (XXV) und (XXVI) L^4 für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen oder Hydroxyl) steht und R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und R^7 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



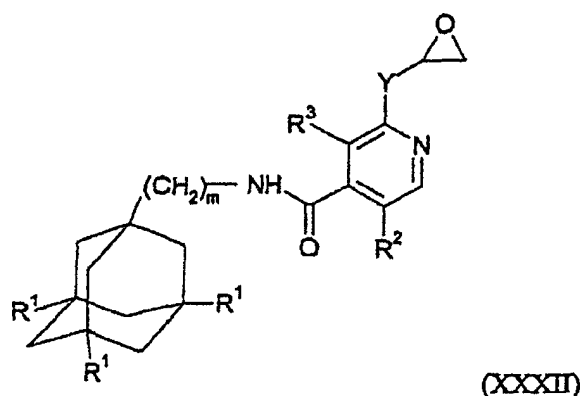
worin m und R^1 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt; oder (viii) wenn A für $C(O)NH$ steht, n für 1 steht und X für Schwefel steht, eine Verbindung der Formel



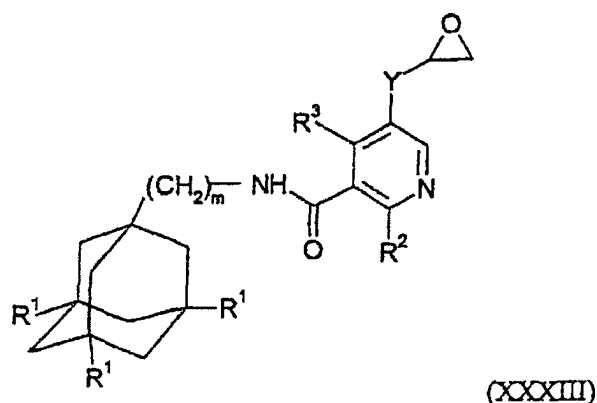
worin in jeder der Formeln (XXVIII), (XXIX) und (XXX) R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und R^7 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



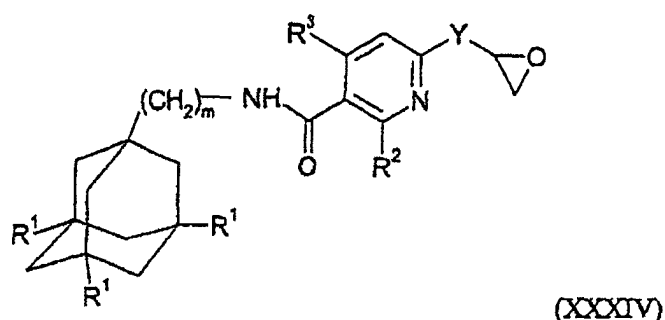
worin L^5 für eine Abgangsgruppe (z.B. Halogen oder Hydroxyl) steht und m und R^1 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt; oder (ix) wenn n für 0 steht und R^5 für eine wie unter Formel (I) definiert substituierte C_2 - C_5 -Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel



oder eine Verbindung der Formel

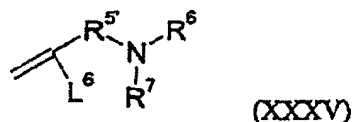


oder eine Verbindung der Formel



worin in jeder der Formeln (XXXII), (XXXIII) und (XXXIV) Y für eine Bindung oder C₁-C₃-Alkyl steht und m, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umgesetzt und danach gegebenenfalls mit einem C₁-C₆-Alkylierungsmittel oder mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt; oder

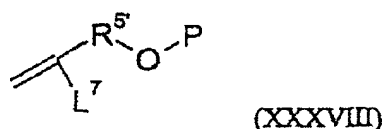
(x) wenn n für 0 steht und R⁵ für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) definiert substituierte C₃-C₅-Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition mit einer vorbehandelten Verbindung der Formel



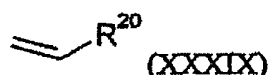
worin L⁶ für ein Wasserstoffatom steht und R⁵ für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) für R⁵ definiert substituierte C₁-C₃-Alkylgruppe steht und R⁶ und R⁷ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt, wobei man die Verbindung der Formel (XXXV) mit einem Hydroborierungsmittel vorbehandelt; oder

(xi) wenn n für 0 steht und R⁵ für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) definiert substituierte C₃-C₅-Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, mit

einer vorbehandelten Verbindung der Formel



worin L^7 für ein Wasserstoffatom steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) für R^5 definiert substituierte C_1 - C_3 -Alkylgruppe steht und P für eine geeignete Schutzgruppe, wie tert.-Butyldimethylsilyl, steht, umgesetzt, wobei man die Verbindung der Formel (XXXVIII) mit einem Hydroborierungsmittel vorbehandelt, danach die Schutzgruppe P in einer Entschützungsreaktion abspaltet, danach eine Oxidationsreaktion durchführt und danach unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umsetzt; oder
(xii) wenn n für 0 steht und R^5 für $(CH_2)_2$ steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium, mit einer Verbindung der Formel



worin R^{20} für eine geeignete Abgangsgruppe, wie Trialkylzinn, Dialkylbor oder Zink steht, umgesetzt und danach mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umsetzt; oder
(xiii) wenn n für 0 steht und R^5 für CH_2 steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition mit einer Verbindung der Formel (XXXIX) gemäß der unter (xii) oben angegebenen Definition umsetzt, danach eine Oxidationsreaktion durchführt und danach unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umsetzt;

und gegebenenfalls nach (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii) oder (xiii):

- die erhaltene Verbindung in eine weitere Verbindung der Formel (I) umwandelt und/oder
- ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung bildet.

[0024] In (i) oben wird die reduktive Aminierung zweckmäßigerweise in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Natriumcyanoborhydrid, Triacetoxyborhydrid oder Natriumborhydrid, und in einem polaren Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol oder Dichlormethan, entweder alleine oder in Kombination mit Essigsäure, durchgeführt.

[0025] Bei der in (i) erwähnten Base handelt es sich zweckmäßigerweise um Kaliumcarbonat, und die Umsetzung, bei der sie eingesetzt wird, kann in einem polaren Lösungsmittel, wie Ethanol oder Dimethylformamid, durchgeführt werden.

[0026] In Verfahren (ii) kann es sich bei dem verwendeten Alkalimetallcyanid um Natrium- oder Kaliumcyanid handeln. Die Hydrierungsreaktion wird zweckmäßigerweise mit Wasserstoffgas und einem Hydrierkatalysator, wie Raney-Nickel, durchgeführt.

[0027] In Verfahren (iii) können die Bedingungen zur reduktiven Aminierung die gleichen sein wie für (i) oben beschrieben.

[0028] In Verfahren (iv) kann die Umsetzung mit der acetylenischen Verbindung der Formel (XVIII) in Gegenwart von katalytisch wirksamem Bistriphenylphosphindichloridpalladium (0), Kupfer(I)-iodid und einer Base (z.B. Triethylamin) und in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, bei Umgebungstemperatur (20°C) durchgeführt werden. Die nachfolgende Hydrierungsreaktion kann unter Verwendung von Wasserstoffgas mit einem Katalysator, wie 5% Rhodium auf Kohle, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Essigsäureethylester oder Ethanol, bei einem Druck von 3 bar durchgeführt werden.

[0029] In Verfahren (v) können die Umsetzung mit der acetylenischen Verbindung der Formel (XIX) und die anschließende Hydrierungsreaktion in Analogie zu den im vorhergehenden Absatz für Verfahren (iv) beschriebenen Verfahrensweisen durchgeführt werden. Die Oxidationsreaktion kann unter Verwendung von standardmäßigen Oxidationsmitteln (z.B. Dess-Martin-Periodinan oder Pyridiniumdichromat) in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, durchgeführt werden. Die Umsetzung mit der Verbindung der Formel (XIII) wird unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung durchgeführt, beispielsweise in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie

Natriumcyanoborhydrid, Triacetoxymborhydrid oder Natriumborhydrid, und in einem polaren Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol oder Dichlormethan, entweder alleine oder in Kombination mit Essigsäure.

[0030] Verfahren (vi) kann in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder N-Methyl-2-pyrrolidinon, unter Verwendung einer Base, wie Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, und bei erhöhter Temperatur, z.B. $\geq 30^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei einer Temperatur im Bereich von 30 bis 150°C und insbesondere 100 bis 150°C , durchgeführt werden. Eine Temperatur von etwa 120°C hat sich als sehr effektiv erwiesen.

[0031] Die Verfahren (vii) und (viii) werden zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Dimethylformamid, und in Gegenwart von Carbonyldiimidazol oder einem Kupplungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid durchgeführt.

[0032] In Verfahren (ix) kann die Umsetzung mit der Verbindung der Formel (XIII) zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie N-Methyl-2-pyrrolidinon, unter Verwendung einer Base, wie Kaliumcarbonat, bei einer Temperatur im Bereich wie beispielsweise von 0°C oder 20°C bis 100°C durchgeführt werden.

[0033] Die anschließende Umsetzung des gebildeten Alkohols mit einem $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylierungsmittel (z.B. einem $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylhalogenid) kann in dem gleichen Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid, durchgeführt werden. Alternativ dazu kann die anschließende Umsetzung des gebildeten Alkohols mit einem Halogenierungsmittel (z.B. N-Bromsuccinimid oder N-Chlorsuccinimid mit Triphenylphosphin) in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, durchgeführt werden.

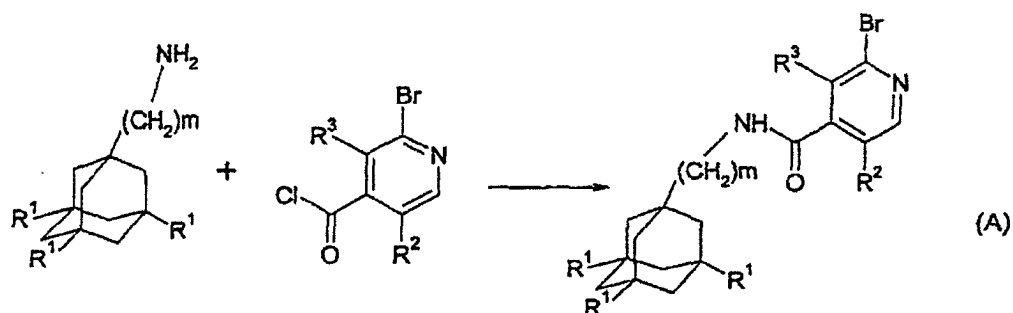
[0034] In Verfahren (x) erfolgt die Vorbehandlung der Verbindung der Formel (XXXV) durch Umsetzung mit einem Hydroborierungsmittel (wie 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan oder Catecholboran) in einem Lösungsmittel (wie Diethylether oder Tetrahydrofuran) bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis 80°C (insbesondere von 60°C bis 70°C) über einen Zeitraum von etwa 2 bis 3 Stunden, anschließendes Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur und Zugabe einer Lösung einer Base (wie Natriumhydroxid in Wasser oder Trikaliumorthophosphat in Wasser) gefolgt von einer Lösung der Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) in einem Lösungsmittel (wie Dimethylformamid) und eines Palladiumkatalysators (wie Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-dichlormethan-Addukt). Die erhaltene Reaktionsmischung wird über einen Zeitraum von etwa 2 bis 24 Stunden bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 90°C (insbesondere von 60°C bis 70°C) gerührt, was die gewünschten Verbindungen der Formel (I) ergibt.

[0035] In Verfahren (xi) kann die Umsetzung mit der Vinylverbindung der Formel (XXXVIII) in Analogie zu den in dem Absatz für Verfahren (x) skizzierten Verfahrensweisen durchgeführt werden. Mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie tert.-Butyldimethylsilyl, kann die Entschützung unter Standardbedingungen (z.B. Tetrabutylammoniumfluorid, Fluorwasserstoffsäure) in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Wasser, durchgeführt werden. Die anschließende Oxidation und reduktive Aminierung können in Analogie zu den in dem Absatz für Verfahren (v) skizzierten Verfahren durchgeführt werden.

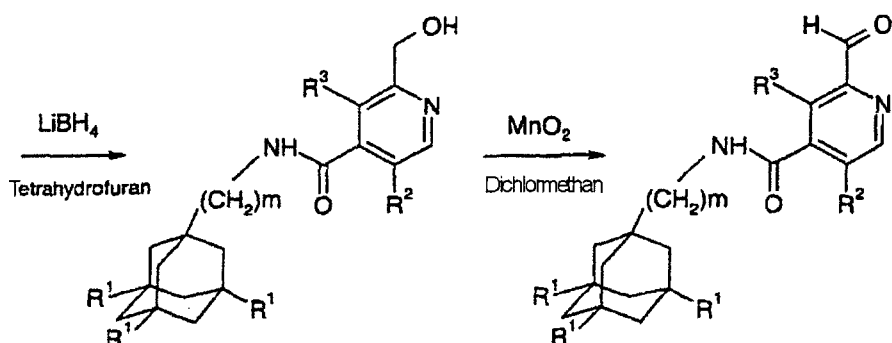
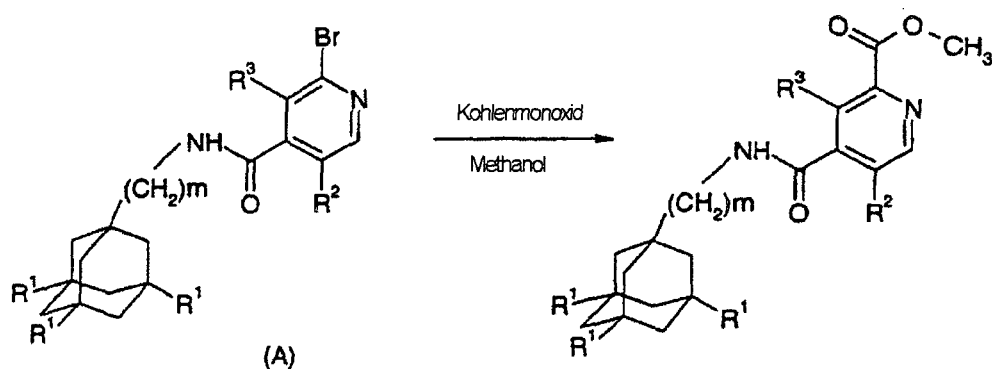
[0036] In Verfahren (xii) kann die Umsetzung mit der Vinylverbindung der Formel (XXXIX) in Gegenwart von katalytisch wirksamem Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium in einem Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, bei erhöhter Temperatur, wie 70°C , durchgeführt werden. Die anschließende Additionsreaktion kann unter sauren oder basischen Bedingungen, beispielsweise in Essigsäure in einem Lösungsmittel, wie Methanol oder Isopropanol, bei erhöhter Temperatur, wie 100°C , durchgeführt werden.

[0037] In Verfahren (xiii) kann die Umsetzung mit der Vinylverbindung der Formel (XXXIX) in Analogie zu den im Absatz für Verfahren (xii) skizzierten Verfahrensweisen durchgeführt werden. Die anschließende Oxidation kann unter Standardbedingungen durchgeführt werden, wie durch Umsetzung mit Ozon und anschließender Behandlung mit Dimethylsulfid oder Triphenylphosphin in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, oder durch Behandlung mit Osmiumtetroxid und Natriumperodat in einem geeigneten Lösungsmittel, wie 1,4-Dioxan und Wasser. Der erhaltene Aldehyd kann durch reduktive Aminierung, die in Analogie zu dem in dem Absatz für Verfahren (v) skizzierten Verfahren durchgeführt werden kann, derivatisiert werden.

[0038] Verbindungen der Formel (X), worin R^{10} für $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ steht, können gemäß den folgenden Reaktionsschemata hergestellt werden.

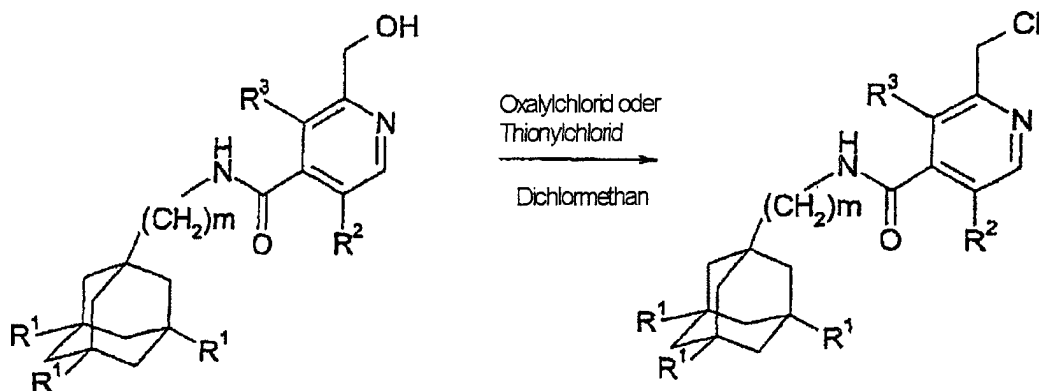


[0039] (A) wird dann folgendermaßen weiter umgesetzt.



[0040] Verbindungen der Formeln (XI) und (XII), worin R^{11} und R^{12} für $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ stehen, können in Analogie zu den Verbindungen der Formel (X) hergestellt werden.

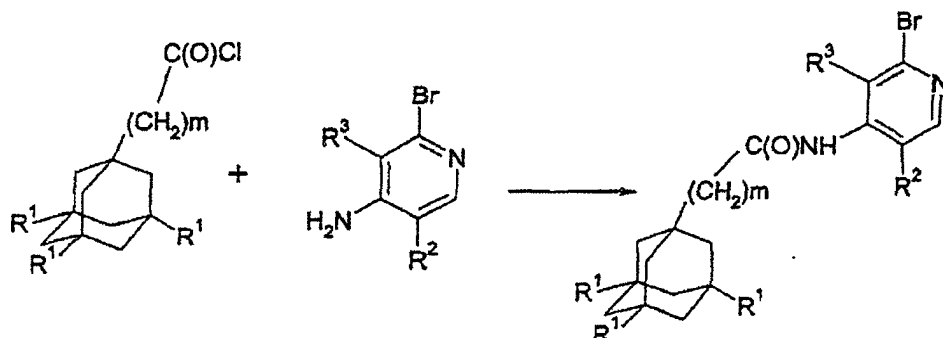
[0041] Verbindungen der Formel (X), worin R^{10} für $-\text{CH}_2\text{L}^1$ steht und L^1 beispielsweise für ein Chloratom steht, können wie nachstehend gezeigt hergestellt werden:



[0042] Es versteht sich, daß Verbindungen der Formeln (XI) und (XII), worin R^{11} für $-\text{CH}_2\text{L}^2$ steht und R^{12} für

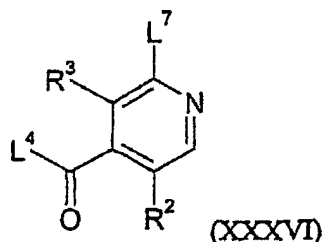
$-\text{CH}_2\text{L}^3$ steht, in Analogie dazu hergestellt werden können.

[0043] Verbindungen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) können wie für Verbindung (A) oben beschrieben hergestellt werden. Ganz analog können Verbindungen der Formel (XX), (XXI) und (XXII), worin A für NHC(O) steht, wie für Verbindung (A) oben beschrieben hergestellt werden. Verbindungen der Formel (XX), worin A für C(O)NH steht können folgendermaßen hergestellt werden:

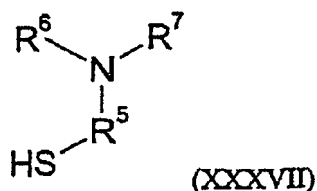


[0044] Verbindungen der Formel (XXI) und (XXII), worin A für C(O)NH steht, können nach analogen Verfahren hergestellt werden.

[0045] Verbindungen der Formel (XXIV) können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



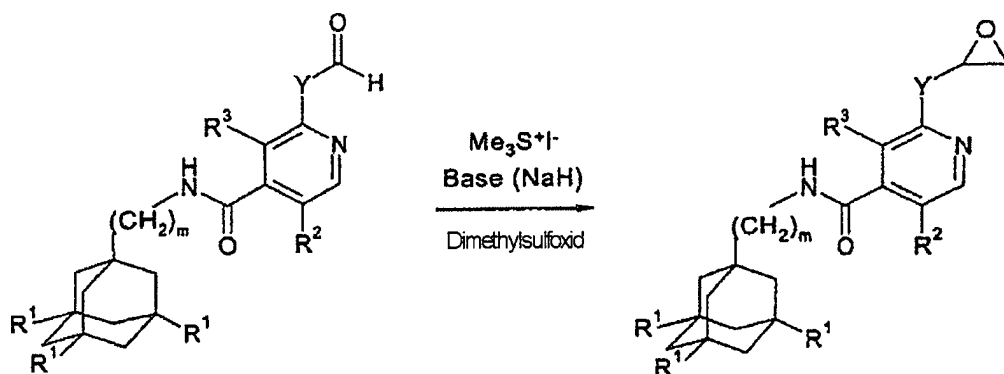
worin L^7 für eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom, steht und R^2 , R^3 und L^4 die unter Formel (XXIV) angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Thiol der Formel



worin R^5 , R^6 und R^7 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, N-Methyl-2-pyrrolidinon oder Ethanol in Gegenwart einer Base, wie Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, und bei erhöhter Temperatur (z.B. 120°C) hergestellt werden.

[0046] Verbindungen der Formeln (XXV), (XXVI), (XXVIII), (XXIX) und (XXX) können in Analogie zu den Verbindungen der Formel (XXIV) hergestellt werden.

[0047] Verbindungen der Formel (XXXII) (und durch Analogie Verbindungen der Formel (XXXIII) und (XXXIV)) können nach der folgenden Route hergestellt werden:



[0048] Verbindungen der Formeln (XIII), (XIV), (XVIII), (XIX), (XXIII), (XXVII), (XXXI), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII) und (XXXIX) sind im Handel erhältlich, in der Literatur gut bekannt oder nach bekannten Methoden leicht zugänglich.

[0049] Verbindungen der Formel (I) können nach Standardmethoden in weitere Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden. So kann man beispielsweise Verbindungen der Formel (I), worin einer der Reste R^2 und R^3 für ein Halogenatom steht, durch Umsetzung mit einem Alkyl-Grignard-Reagens (z.B. Methylmagnesiumbromid) in Gegenwart eines Katalysators, wie [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]dichloronickel (II), in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in eine entsprechende Verbindung der Formel (I), in der einer der Reste R^2 und R^3 für eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe steht, umwandeln.

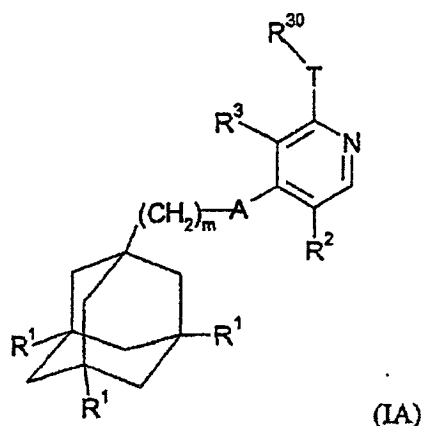
[0050] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, müssen bei den erfindungsgemäßen Verfahren bestimmte funktionelle Gruppen, wie Hydroxyl- oder Aminogruppen, in den Ausgangsreagentien oder Zwischenverbindungen möglicherweise durch Schutzgruppen geschützt werden. Somit kann die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) in bestimmten Stufen die Hinzufügung und Abspaltung einer oder mehrerer Schutzgruppen umfassen.

[0051] Die Schützung und Entschützung funktioneller Gruppen wird in „Protective Groups in Organic Chemistry“, Herausgeber J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), und „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. Auflage, T. W. Greene und P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991), beschrieben.

[0052] Die Verbindungen der obigen Formel (I) können in ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, vorzugsweise ein Säureadditionssalz, wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Acetat, Fumarat, Maleat, Tartrat, Citrat, Oxalat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, oder ein Alkalimetallsalz, wie ein Natrium- oder Kaliumsalz, umgewandelt werden.

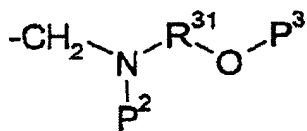
[0053] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen existieren. Die Erfindung umfaßt selbstverständlich alle geometrischen und optischen Isomere der Verbindungen der Formel (I) und Gemische davon einschließlich Racemate. Tautomere und Gemische davon bilden ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0054] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch neue Zwischenprodukte, insbesondere Zwischenprodukte der Formel



worin T für $-C\equiv C-$ oder $-CH_2-CH_2-$ steht;

R³⁰ für -CHO, -CH₂OP¹ oder eine Gruppe der Formel



steht;

P¹ für ein Wasserstoffatom oder eine geeignete Schutzgruppe (z.B. t-Butyldimethylsilyl) steht;

P² für eine geeignete Schutzgruppe (z.B. t-Butylcarbamat) steht;

P³ für eine geeignete Schutzgruppe (z.B. t-Butyldimethylsilyl oder Tetrahydro-2H-pyran-2-yl) steht;

R³¹ für eine C₁-C₅-Alkylgruppe steht und

m, A, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen.

[0055] Nach einer Ausführungsform der Erfindung steht in Formel (IA)

m für 1;

A für NHC(O);

R¹ jeweils für ein Wasserstoffatom;

R² für ein Halogenatom und

R³ für ein Wasserstoffatom.

[0056] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insofern vorteilhaft, als sie pharmakologisch wirksam sind. Sie sind daher als Pharmazeutika zur Verwendung bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Psoriasis, allergischer Dermatitis, Asthma, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Hyperreaktivität der Atemwege, septischem Schock, Glomerulonephritis, Reizkolon, Crohn-Krankheit, Colitis Ulcerosa, Atherosklerose, Wachstum- und Metastasenmalignazellen, Myoblastenleukämie, Diabetes, Alzheimer-Krankheit, Meningitis, Osteoporose, Brandverletzungen, ischämischer Herzkrankheit, Schlaganfall, Krampfadern, Sarkoidose, Rhinitis, akuten und chronischen Schmerzen, multipler Sklerose, Myelom, mit malignomen assoziiertem Knochenverlust und Entzündungskrankheiten und neurodegenerativen Erkrankungen des Auges, wie Scleritis, Episcleritis, Uveitis, Sjögrensyndrom, Keratokonjunktivitis, Sclerokeratitis, optischer Neuritis, Diabetischer Retinopathie, Retinitis pigmentosa und durch Antimalariamittel induzierter Retinopathie.

[0057] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie.

[0058] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

[0059] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, sofern nicht anders vermerkt. Der Begriff „therapeutisch“ ist entsprechend aufzufassen.

[0060] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Erzielung von Immunsuppression (z.B. bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Reizkolon, Artherosklerose oder Psoriasis) verwendet werden, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0061] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer obstruktiven Atemwegserkrankung (z.B. Asthma oder COPD) verwendet werden, bei der man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0062] Für die obigen therapeutischen Anwendungen variiert die verabreichte Dosierung natürlich mit der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart, der gewünschten Behandlung und der indizierten Krankheit. Die Tagesdosis der Verbindung der Formel (I) bzw. des Salzes bzw. des Solvats (Wirkstoff) kann im Bereich von 0,001 mg/kg bis 30 mg/kg liegen.

[0063] Die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate davon können für sich alleine verwendet werden, werden aber im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (I) bzw. das Salz bzw. das Solvat (Wirkstoff) zusammen

mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach dem Verabreichungsweg enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent) und besonders bevorzugt 0,10 bis 70 Gew.-% Wirkstoff und 1 bis 99,95 Gew.-% und besonders bevorzugt 30 bis 99,90 Gew.-% eines pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffs, Verdünnungsmittels oder Trägers, wobei sich alle Gewichtsprozentangaben auf die Gesamtzusammensetzung beziehen.

[0064] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

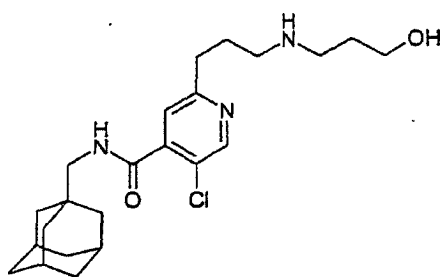
[0065] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

[0066] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann topisch (z.B. in die Lungen und/oder die Atemwege oder auf die Haut) in Form von Lösungen, Suspensionen, Heptafluoralkan-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen, oder systemisch, z.B. durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern oder Granulaten, oder durch parenterale Verabreichung in Form von Lösungen oder Suspensionen, oder durch subkutane Verabreichung oder durch rektale Verabreichung in Form von Suppositorien oder transdermal verabreicht werden.

[0067] Die vorliegende Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert. In den Beispielen wurden die-NMR-Spektren auf einem Spektrometer der Bauart Varian Unity bei einer Protonenfrequenz von 300 oder 400 MHz aufgenommen. Die MS-Spektren wurden auf einem Spektrometer der Bauart Agilent 1100 MSD G1946D oder einem Spektrometer der Bauart Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A aufgenommen. Preparative HPLC-Trennungen wurden an einer Waters-Symmetry®- oder Xterra®-Säule unter Verwendung von 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure/Acetonitril oder 0,1%igem wäßrigen Amoniak/Acetonitril als Elutionsmittel durchgeführt.

Beispiel 1

N-(1-(Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamid



(i) 2-Brom-5-chlorisonicotinsäure

[0068] Eine gerührte Lösung von Diisopropylamin (16 ml) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (300 ml) wurde bei -5°C tropfenweise mit einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan (2,5 mol, 44 ml) versetzt, wonach die erhaltene Lösung 30 Minuten gerührt und dann auf -70°C abgekühlt wurde. Die abgekühlte Lösung wurde mit einer Lösung von 2-Brom-5-chlorpyridin (19,2 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 ml) versetzt, wobei die Innentemperatur des Ansatzes unter -65°C gehalten wurde. Der Ansatz wurde 15 Minuten bei -70°C gehalten, wonach 30 Minuten lang ein stetiger Strom von getrocknetem Kohlendioxid durch die Reaktionsmischung geleitet wurde. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und in eine Mischung aus Wasser (300 ml) und Natronlauge (2 M, 30 ml) gegossen. Die Mischung wurde mit Ether (2 \times 100 ml) extrahiert, wonach die vereinigten ätherischen Extrakte mit Natronlauge (1 M, 2 \times 100 ml) rückextrahiert wurden. Die vereinigten wäßrigen Extrakte wurden mit konzentrierter Salzsäure bis pH 1 angesäuert, wonach der erhaltene Feststoff abfiltriert und unter Vakuum bei 50°C getrocknet wurde, was die Untertitelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (14,1 g) ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (1H, s); 7,98 (1H, s)

Fp.: $246\text{--}247^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid

[0069] Eine gerührte Suspension von 2-Brom-5-chlorisonicotinsäure (5,0 g) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) wurde mit Dimethylformamid (1 Tropfen) gefolgt von Oxalylchlorid (3,7 ml) versetzt. Der Ansatz wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Azeotropierung mit Toluol bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (100 ml) suspendiert und auf 5°C abgekühlt, wonach eine Lösung von 1-Adamantylmethylamin (3,47 g) und Triethylamin (7,0 ml) in Essigsäureethylester (10 ml) zugetropft wurde. Die Mischung wurde 2 Stunden gerührt und dann in Wasser gegossen, wonach der erhaltene Feststoff abfiltriert und unter Vakuum bei 40°C getrocknet wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (8,05 g) ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (1H, s); 7,77 (1H, s); 6,24 (1H, t); 3,16 (2H, dd); 2,05–2,02 (3H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

Fp.: 153–155°C (Zers.)

MS: APCI (+ve) 383/385 (M + 1).

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-hydroxy-1-propinyl)isonicotinamid

[0070] Eine Mischung aus N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid (Beispiel 1(ii)) (0,96 g), Propargylalkohol (0,16 g), Kupfer(I)-iodid, Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid (0,035 g) und Diethylamin (10 ml) wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur zusammeng gerührt. Nach Aufkonzentrieren der Mischung wurde der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und 1 M wässriger Salzsäurelösung (2 × 25 ml) verteilt, wonach die Mischung mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (1:4 bis 1:1) und dann Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,48 g) in Form eines Öls ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (1H, s); 7,69 (1H, s); 6,30 (1H, t); 4,52 (2H, d); 3,18 (2H, d); 2,05–2,02 (3H, m); 1,87 (1H, t); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 359/361 (M + 1).

(iv) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-hydroxypropyl)isonicotinamid

[0071] Eine gerührte Suspension von N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-hydroxy-1-propinyl)isonicotinamid (Beispiel 1(iii)) (0,48 g) und 5% Rhodium auf Kohle (0,020 g) wurde unter Wasserstoffüberdruck (3 bar) gerührt, bis keine weitere Aufnahme mehr beobachtet wurde. Dann wurde die Mischung filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,305 g) in Form eines Öls ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (1H, s); 7,50 (1H, s); 6,34 (1H, t); 3,69 (2H, dd); 3,18 (2H, d); 2,96 (2H, t); 2,62 (1H, t); 2,05–2,02 (5H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 363/365 (M + 1).

(v) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamid

[0072] Eine gerührte Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-hydroxypropyl)isonicotinamid (Beispiel 1(iv)) (0,30 g) in trockenem Dichlormethan (20 ml) wurde mit Dess-Martin-Periodinan (0,42 g) versetzt, wonach die erhaltene Suspension 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde der Ansatz in eine Mischung aus gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung mit Natriumthiosulfat (10% w/v, 20 ml) gegossen, wonach die Mischung mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der rohe Aldehyd wurde in Methanol (2 ml) gelöst und mit 3-Aminopropan-1-ol (0,15 g) zusammen mit Essigsäure (0,1 ml) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann mit Natriumtriacetoxyborhydrid (0,424 g) versetzt, wonach der Ansatz 20 Stunden gerührt und dann aufkonzentriert wurde und der Rückstand zwischen 2 M wässriger Salzsäurelösung (10 ml) und Essigsäureethylester (10 ml) verteilt wurde. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Phase erneut mit 2 N Salzsäure (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit 5 M Natronlauge basisch gestellt und mit Essigsäureethylester (2 × 25 ml) extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert wurden. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 0,7 N wasserfreiem Ammoniak in Methanol/Dichlormethan (1:4) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung (0,116 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

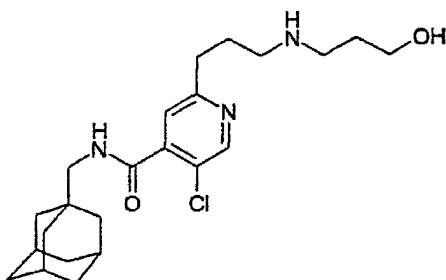
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (1H, s); 7,34 (1H, s); 6,97 (1H, t); 3,74 (2H, t); 3,15 (2H, d); 2,87–2,81 (4H, m); 2,66 (2H, t); 2,05–1,96 (5H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (5H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 420/422 (M + 1)

Fp.: 84–85°C.

Beispiel 2

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid



Herstellungsrouten

(i) N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid

[0073] Eine gerührte Lösung von Diisopropylamin (2,1 ml) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (15 ml) wurde bei –5°C tropfenweise mit einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan (2,5 mol 4,8 ml) versetzt, wonach die erhaltene Lösung 30 Minuten gerührt und dann auf –70°C abgekühlt wurde. Die abgekühlte Lösung wurde mit einer Lösung von 2-Brom-5-chlorpyridin (2,39 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (10 ml) versetzt, wobei die Innentemperatur des Ansatzes unter –65°C gehalten wurde. Der Ansatz wurde 15 Minuten bei –70°C gehalten und dann tropfenweise mit einer Lösung von 1-Adamantylmethylisocyanat (1,91 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) versetzt (vorsicht exotherm). Die Mischung wurde 10 Minuten gerührt und dann in eine Lösung von 1 M wäßriger Salzsäurelösung (50 ml) gegossen wonach die Mischung mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (1:9 bis 1:4 bis 1:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (2,70 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (1H, s); 7,98 (1H, s); 6,21 (1H, t); 3,16 (2H, d); 2,05–2,02 (3H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

Fp.: 193–194°C.

(ii) Prop-2-ynyl[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]carbamidsäure-tert.-butylester

[0074] Eine Lösung von Prop-2-ynylcarbamidsäure-tert.-butylester (1,2 g) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurde in einer Portion mit 60%igem Natriumhydrid (0,245 g) behandelt. Nach Abklingen der Wasserstoffentwicklung wurde 2-(3-Brompropoxy)tetrahydro-2H-pyran (1,36 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 Stunden unter Stickstoff gerührt und dann mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert, was die Untertitelverbindung (1,61 g) in Form eines farblosen Öls ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,60 (2H, m); 4,05 (2H, breit); 3,90–3,70 (4H, m); 3,60–3,41 (7H, m); 2,22–2,09 (3H, m); 1,91–1,82 (4H, m); 1,47 (9H, s).

(iii)

3-(4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl)-5-chlorpyridin-2-yl)prop-2-ynyl[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]carbamidsäure-tert.-butylester

[0075] Eine Suspension von N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid (Beispiel 2(i)) (0,43 g) und Prop-2-ynyl[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]carbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 2(ii)) (0,60 g) in wasserfreiem Acetonitril (6 ml) und Triethylamin (6 ml) wurde 5 Minuten mit Stickstoff gespült und dann mit Kupfer(I)iodid (0,004 g) und Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid (0,014 g) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden unter Stickstoff gerührt und dann aufkonzentriert, wonach der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (19:1 bis 7:3) als Elutionsmittel gereinigt, was Untertitelverbindung (0,39 g) in Form einer gelben gummiartigen Substanz ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (1H, s); 7,67 (1H, s); 6,25 (1H, breit); 4,57 (1H, t); 4,33 (2H, breit); 3,9–3,77 (2H, m); 3,5–3,41 (4H, m); 3,18 (2H, d); 2,02 (3H, breit); 1,92–1,85 (2H, t); 1,80–1,60 (7H, m); 1,58 (12H, s);

1,48 (9H, s).
MS: APCI (+ve) 516/518.

(iv)

3-(4-[[[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl]propyl[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]carbamidsäure-tert.-butylester

[0076] Eine gerührte Suspension von 3-(4-[[[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl]prop-2-ynyl[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]carbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 2(iii)) (0,35 g) und 5% Rhodium auf Kohle (0,020 g) wurde unter Wasserstoffüberdruck (2 bar) gerührt, bis keine weitere Aufnahme mehr beobachtet wurde. Dann wurde die Mischung filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Aceton (19:1 bis 9:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,24 g) in Form einer farblosen gummiartigen Substanz ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (1H, s); 7,44 (1H, s); 6,42 (1H, breit); 4,54 (1H, t); 3,83 (1H, t von d); 3,73 (1H, m); 3,50 (1H, m); 3,38 (1H, m); 3,25 (4H, t); 3,19 (2H, d); 2,78 (2H, t); 2,01–1,9 (5H, m); 1,80 (2H, t); 1,78–1,62 (4H, d von d); 1,60 (10H, d); 1,44 (9H, s).

MS: APCI (+ve) 604/606 (M + 1).

(v) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamidihydrochlorid

[0077]

3-(4-[[[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl]propyl[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]carbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 2(iv)) (0,24 g) wurde in einer Mischung aus Methanol (10 ml) und 2 M wässriger Salzsäurelösung (10 ml) gelöst, wonach die Lösung 0,5 Stunden stehen gelassen wurde. Nach Aufkonzentrieren der Mischung wurde der Rückstand mit 2 M Natronlauge (25 ml) verdünnt. Dann wurde die Mischung mit Dichlormethan (3 × 25 ml) extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte aufkonzentriert wurden. Der Rückstand wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml einer 4 M Lösung) gelöst und 0,5 Stunden stehen gelassen. Nach Aufkonzentrieren der Lösung wurde der Rückstand in 2 M Natronlauge (25 ml) suspendiert und mit Dichlormethan (3 × 25 ml) extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte aufkonzentriert wurden. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/0,88 wässrigem Ammoniak (89:10:1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert; der erhaltene Feststoff wurde aus Essigsäureethylester/Methanol umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,115 g) in Form eines farblosen Feststoffs ergab.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (2H, breit); 8,60 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,36 (1H, s); 3,46 (2H, t); 2,95–2,83 (8H, m); 2,08–1,99 (2H, q); 1,95 (3H, s); 1,81–1,74 (2H, t); 1,69–1,58 (6H, q); 1,52 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 420/422 (M + 1)

Fp.: Zersetzung bei 210°C.

Syntheseroute 2

(vi)

[3-(4-[[[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl]propyl[3-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl]carbamidsäure-tert.-butylester

[0078] Eine Lösung von Allyl[3-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl]carbamidsäure-tert.-butylester (0,50 g) in 9-Boroabicyclo[3.3.1]nonan (6,0 ml einer 0,5 M Lösung in Tetrahydrofuran) wurde unter Stickstoff 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit Kaliumphosphat (2 ml einer 3 M Lösung in Wasser) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren wurde eine Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-2,5-dichlorisonicotinamid (0,50 g) (hergestellt wie in der WO 01/94338 beschrieben) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,045 g) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (3 ml) zugegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoff 4 Stunden auf 70°C erhitzt, mit gesättigter Kochsalzlösung (25 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (9:1 bis 4:1) gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,46 g) ergab.

MS: APCI (+ve) 636/634 (M + 1).

(vii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid

[0079]

[3-(4-[[[1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)propyl](3{[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)carbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 2(vi)) (0,46 g) wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert; der erhaltene Feststoff wurde aus 1,4-Dioxan/Methanol umkristallisiert und der Feststoff abfiltriert, was die Titelverbindung (0,24 g) in Form eines farblosen Pulvers ergab.

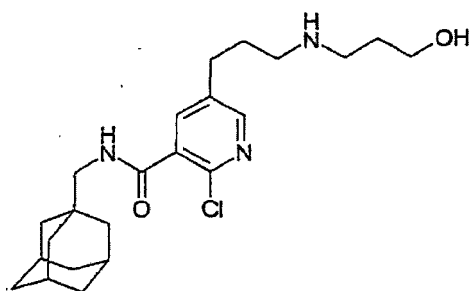
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (2H, breit); 8,60 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,36 (1H, s); 3,46 (2H, t); 2,95–2,83 (8H, m); 2,08–1,99 (2H, q); 1,95 (3H, s); 1,81–1,74 (2H, t); 1,69–1,58 (6H, q); 1,52 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 420/422 (M + 1)

Fp.: Zersetzung bei 210°C.

Beispiel 3

N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}nicotinamid



(i) N-(1-Adamantylmethyl)-5-iod-2-chlornicotinamid

[0080] Thionylchlorid (10 ml) wurde mit 2-Hydroxy-5-iodnicotinsäure (2,65 g) gefolgt von wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) versetzt, wonach die erhaltene Suspension 3 Stunden auf 100°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung abgekühlt und unter Azeotropierung mit Toluol aufkonzentriert.

[0081] Der Rückstand wurde in trockenem Dichlormethan (70 ml) gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Mischung aus 1-Adamantylmethylamin (1,65 g) und Triethylamin (2,81 ml) in trockenem Dichlormethan (30 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde gerührt, mit 0,5 M wässriger Salzsäure gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Dichlormethan (1:9) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung in Form eines Feststoffs ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (1H, d); 8,42 (1H, d); 6,50 (1H, t); 3,19 (2H, dd); 2,05–2,02 (3H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m). MS: APCI (+ve) 430/432 (M + 1)

Fp.: 163–164°C.

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-(3-oxopropyl)nicotinamid

[0082] Eine Mischung aus N-(1-Adamantylmethyl)-5-iod-2-chlornicotinamid (Beispiel 3(i)) (2,15 g), Allylalkohol (0,58 g), Palladium(II)acetat (0,015 g), Natriumbicarbonat (1,05 g) und Tetrabutylammoniumchlorid (1,39 g) wurde in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (20 ml) 20 Stunden zusammengelerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung in Wasser (100 ml) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,65 g) ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (1H, s); 8,33 (1H, d); 8,01 (1H, d); 6,50 (1H, t); 3,19 (2H, d); 2,98 (2H, dd); 2,86 (2H, dd); 2,05–2,02 (3H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 361, 363 (M + 1).

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}nicotinamid

[0083] Eine gerührte Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-(3-oxopropyl)nicotinamid (Beispiel 3(ii)) (0,10 g) in Methanol (3 ml) und Essigsäure (0,1 ml) wurde mit 3-Aminopropanol (0,042 g) versetzt, wonach die

erhaltene Lösung 2 Stunden gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (0,020 g) versetzt wurde. Nach 20 Stunden Rühren wurde die Reaktionsmischung aufkonzentriert und der Rückstand zwischen 2 M wässriger Salzsäurelösung und Essigsäureethylester (2 × 10 ml) verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Phase erneut mit 2 M wässriger Salzsäurelösung (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit 5 M wässriger Ammoniumhydroxidlösung basisch gestellt und mit Essigsäureethylester (2 × 25 ml) extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert wurden, was die Titelverbindung (0,075 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

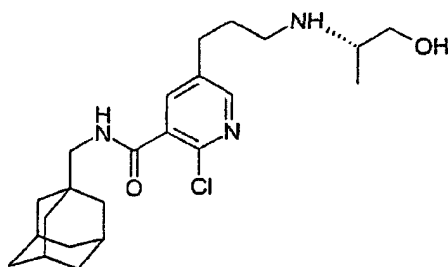
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (1H, s); 7,93 (1H, s); 6,79 (1H, t); 3,79 (2H, t); 3,17 (2H, d); 2,86 (2H, t); 2,71 (2H, t); 2,65 (2H, t); 2,66 (2H, t); 2,05–1,96 (5H, m); 1,87–1,80 (2H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 420/422 (M + 1)

Fp.: 105–107°C.

Beispiel 4

N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-(3-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino)propyl)nicotinamid



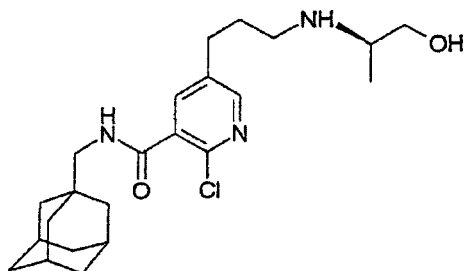
[0084] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 3(iii) aus N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-(3-oxopropyl)nicotinamid (Beispiel 3(ii)) (0,10 g), (S)-2-Aminopropanol (0,046 g) und Natriumcyanoborhydrid (0,020 g) in Methanol (3 ml) und Essigsäure (0,1 ml) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 0,7 N wasserfreiem Ammoniak in Methanol/Essigsäureethylester (1:5) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines Öls (0,082 g) ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (1H, s); 7,99 (1H, s); 6,64 (1H, t); 3,56 (2H, dd); 3,23 (2H, dd); 3,19 (2H, d); 2,80–2,70 (3H, m); 2,58–2,50 (1H, m); 2,05–1,96 (3H, m); 1,87–1,80 (2H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m); 1,04 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 420/422 (M + 1).

Beispiel 5

N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-(3-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino)propyl)nicotinamid



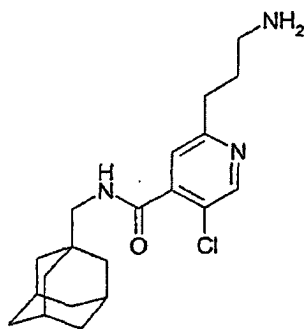
[0085] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 3(iii) aus N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-(3-oxopropyl)nicotinamid (Beispiel 3(ii)) (0,10 g), (R)-2-Aminopropanol (0,046 g) und Natriumcyanoborhydrid (0,020 g) in Methanol (3 ml) und Essigsäure (0,1 ml) hergestellt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 0,7 M wasserfreiem Ammoniak in Methanol/Essigsäureethylester (1:5) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines Öls (0,085 g) ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (1H, s); 7,99 (1H, s); 6,64 (1H, t); 3,56 (2H, dd); 3,23 (2H, dd); 3,19 (2H, d); 2,80–2,70 (3H, m); 2,58–2,50 (1H, m); 2,05–1,96 (3H, m); 1,87–1,80 (2H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m); 1,04 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 420/422 (M + 1).

Beispiel 6

N-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-aminopropyl)-5-chlorisonicotinamid-hydrochlorid



(i) 3-(4-[[1-(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)prop-2-ynylcarbamidsäure-tert.-butylester

[0086] Eine Suspension von N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-iodisonicotinamid (Beispiel 2(i)) (0,43 g) und Prop-2-ynylcarbamidsäure-tert.-butylester (0,31 g) in wasserfreiem Acetonitril (5 ml) und Triethylamin (5 ml) wurde 5 Minuten mit Stickstoff gespült und dann mit Kupfer(I)iodid (0,004 g) und Bis-triphenylphosphinpalladiumdichlorid (0,014 g) versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff 0,75 Stunden gerührt. Nach Aufkonzentrieren der Mischung wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Aceton/Dichlormethan (1:19) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,34 g) in Form eines gelben Schaums ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (1H, s); 7,67 (1H, s); 6,25 (1H, t); 4,82 (1H, breit); 4,18 (2H, d); 3,18 (2H, d); 2,02 (3H, s); 1,76–1,64 (4H, d von d); 1,60–1,57 (10H, d); 1,46 (9H, s).

MS: APCI (+ve) 458/460 (M + 1).

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-aminopropyl)-5-chlorisonicotinamid-hydrochlorid

[0087] Eine gerührte Suspension von 3-(4-[[1-(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)prop-2-ynylcarbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 6(i)) (0,34 g) und 5% Rhodium auf Kohle wurde unter Wasserstoffüberdruck (2 bar) gerührt, bis keine weitere Aufnahme mehr beobachtet wurde. Dann wurde die Mischung filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml einer 4 M Lösung) gelöst und 0,5 Stunden stehen gelassen. Nach Aufkonzentrieren der Lösung wurde der Rückstand mit Essigsäureethylester trituriert, was die Titelverbindung (0,174 g) in Form eines beigefarbenen Pulvers ergab.

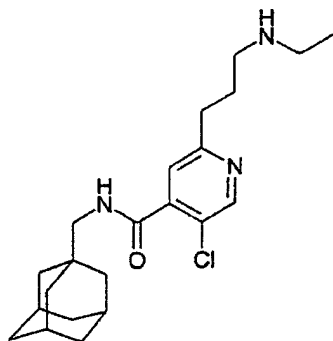
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (1H, s); 8,54 (1H, t); 8,02 (3H, breit); 7,34 (1H, s); 2,94 (2H, d); 2,85 (4H, m); 1,97 (5H, m); 1,7–1,58 (6H, q); 1,52 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 362/364 (M + 1)

Fp.: 150°C (Zers.).

Beispiel 7

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(ethylamino)propyl]isonicotinamid-hydrochlorid



Syntheseroute 1

(i) Ethyl(prop-2-ynyl)carbamidsäure-tert.-butylester

[0088] Die Untertitelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 2(ii) aus Prop-2-ynylcarbamidsäure-tert.-butylester (0,6 g), 60%igem Natriumhydrid (0,186 g), Ethyliodid (1,55 ml) und wasserfreiem N-Methyl-2-pyrrolidinon (4 ml) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (19:1) als Elutionsmittel gereinigt, was (0,34 g) eines farblosen Öls ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,04 (2H, breit); 3,36 (2H, q); 2,18 (1H, t); 1,14 (3H, t); 1,47 (9H, s).

(ii) 3-(4-[[[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl]prop-2-ynyl(ethyl)carbamidsäure-tert.-butylester

[0089] Die Untertitelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 2(iii) aus N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-iodisonicotinamid (Beispiel 2(i)) (0,40 g), Ethyl(prop-2-ynyl)carbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 7(i)) (0,34 g), Kupfer(I)-iodid (0,004 g), Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid (0,014 g), Triethylamin (5 ml) und wasserfreiem Acetonitril (5 ml) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (9:1 bis 7:3) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,30 g) ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (1H, s); 7,67 (1H, s); 6,22 (1H, breit); 4,31 (2H, breit); 3,42 (2H, q); 3,18 (2H, d); 2,02 (3H, breit); 1,80–1,60 (6H, d von d); 1,57 (6H, s); 1,48 (9H, s); 1,18 (3H, t).

MS: APCI (+ve) 486/488 (M + 1).

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(ethylamino)propyl]isonicotinamid-hydrochlorid

[0090] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 6(ii) aus 3-(4-[[[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl]prop-2-ynyl(ethyl)carbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 7(ii)) (0,30 g) hergestellt. Das rohe Hydrochloridsalz wurde in 2 M Natronlauge (25 ml) suspendiert und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte aufkonzentriert wurden. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/0,88 wäßrigem Ammoniak (89:10:1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert; der erhaltene Feststoff wurde mit Essigsäureethylester trituriert und dann abfiltriert. Durch Endreinigung mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC wurde die Titelverbindung (0,025 g) in Form eines farblosen Pulvers erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (2H, breit); 8,61 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,36 (1H, s); 3,0–2,80 (8H, m); 2,04 (2H, q); 1,95 (3H, s); 1,7–1,58 (6H, q); 1,52 (6H, s); 1,19 (3H, t).

MS: APCI (+ve) 390/392 (M + 1)

Fp.: 206–208°C (Zers.).

Syntheseroute 2

(iv) Allyl(ethyl)carbamidsäure-tert.-butylester

[0091] Die Untertitelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 2(ii) aus Allylcarbamidsäure-tert.-butylester (1,0 g), 60%igem Natriumhydrid (0,254 g), Ethyliodid (1,55 ml) und wasserfreiem N-Methyl-2-pyrrolidinon (4 ml) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (19:1) als Elutionsmittel gereinigt, was (0,53 g) eines farblosen Öls ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,78 (1H, m); 5,12 (2H, m); 3,80 (2H, s); 3,22 (2H, d); 1,46 (9H, s); 1,08 (3H, t).

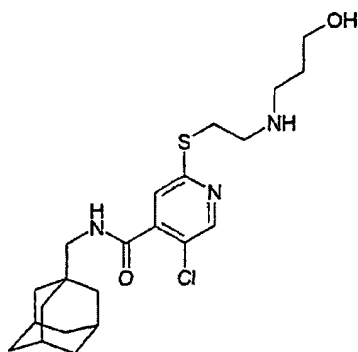
(v) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(ethylamino)propyl]isonicotinamid-hydrochlorid

[0092] Eine Lösung von Allylcarbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 7(iv)) (0,23 g) in 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (5 ml einer 0,5 M Lösung in Tetrahydrofuran) wurde unter Stickstoff 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde Kaliumphosphat (1 ml einer 3 M Lösung in Wasser) zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt und mit einer Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid (Beispiel 1(ii)) (0,383 g) und Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]palladium(II) (0,45 g) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (8 ml) versetzt. Die Mischung wurde 6 Stunden gerührt, mit gesättigter Kochsalzlösung (25 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Ex-

trakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (4:1 bis 2:1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz (0,30 g) wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert; der erhaltene Feststoff wurde mit Essigsäureethylester trituriert und abfiltriert, was die Titelverbindung (0,245 g) in Form eines farblosen Pulvers ergab.

Beispiel 8

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethyl}thio)isonicotinamid-hydrochlorid



(i) 2-({2-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]ethyl}thio)-5-chlorisonicotinsäure

[0093] Eine Lösung von 2,5-Dichlorisonicotinsäure (1,82 g) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde in kleinen Portionen mit 60%igem Natriumhydrid (0,455 g) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde 2-Mercaptoethylcarbamidsäure-tert.-butylester (1,60 ml) zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung unter Stickstoff 10 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Zugabe von weiteren Mengen von 60%igem Natriumhydrid (0,225 g) und 2-Mercaptoethylcarbamidsäure-tert.-butylester (1,60 ml) wurde noch 2 Stunden weiter erhitzt. Nach Aufkonzentrieren der Reaktionsmischung wurde der Rückstand in 2 M wässriger Salzsäure (25 ml) suspendiert und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester/Essigsäure (6:4:0,1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (1,0 g) in Form eines farblosen Pulvers ergab.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (1H, s); 7,60 (1H, s); 7,02 (1H, s); 3,20 (4H, s); 1,37 (9H, s).

(ii)

2-[4-[[1-(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl]thioethyl-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]carbamidsäure-tert.-butylester

[0094] Eine Lösung von 2-({2-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]ethyl}thio)-5-chlorisonicotinsäure (Beispiel 8(i)) (0,332 g) in wasserfreiem N-Methyl-2-pyrrolidinon (5 ml) wurde mit 60%igem Natriumhydrid (0,084 g) versetzt. Nach 0,5 Stunden wurde 2-(3-Brompropoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,244 g) zugesetzt und die Mischung unter Stickstoff 16 Stunden gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (50 ml) und Essigsäureethylester (50 ml) gefolgt von 2 M wässriger Salzsäurelösung (50 ml) verdünnt. Nach Extraktion der Mischung mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) wurden die vereinigten Extrakte über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (5 ml) gelöst und mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,162 g) versetzt. Nach 3 Stunden wurde die Mischung in einer Portion mit 1-Adamantylmethylamin (0,163 g) behandelt, wonach das ganze 72 Stunden gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert; die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Essigsäureethylester (9:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,15 g) in Form eines farblosen Öls ergab.

MS: APCI (+ve) 622/624 (M + 1).

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({2-[3-(3-hydroxypropyl)amino]ethyl}thio)isonicotinamid-hydrochlorid

[0095] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 2(v) aus 2-[4-[[1-(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl]thioethyl-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]carbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 8(ii)) (0,15 g) hergestellt. Das rohe Hydrochloridsalz wurde mit Es-

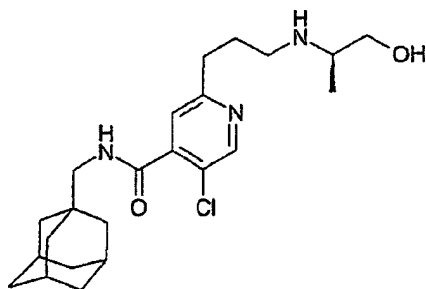
sigsäureethylester trituriert, was die Titelverbindung (0,084 g) in Form eines farblosen Schaums ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (1H, breit); 8,57 (1H, s), 8,54 (1H, t); 7,44 (1H, s); 3,50–3,42 (4H, m); 3,19 (2H, t); 3,01 (2H, t); 2,93 (2H, d); 1,94 (3H, s); 1,76 (2H, Quintett); 1,69–1,57 (6H, q); 1,51 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 438/440 ($M + 1$).

Beispiel 9

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[1(R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



[0096] Nach dem Verfahren für Beispiel 1(v) und unter Verwendung von (R)-2-Amino-1-propanol wurde die Verbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[1(R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]propyl)isonicotinamid in Form eines Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (1H, s); 7,45 (1H, s); 6,47 (1H, t); 3,53 (1H, dd); 3,21–3,16 (3H, m); 2,88 (2H, t); 2,81–2,69 (2H, m); 2,56–2,48 (1H, m); 2,05–1,96 (3H, m); 1,96–1,88 (2H, m); 1,76–1,63 (6H, m); 1,57–1,55 (6H, m); 1,03 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 420/422 ($M + 1$).

[0097] Die Verbindung von oben (0,100 g) wurde in trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 2 ml) gelöst und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Methanol/Essigsäureethylester umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,095 g) in Form eines Feststoffs ergab.

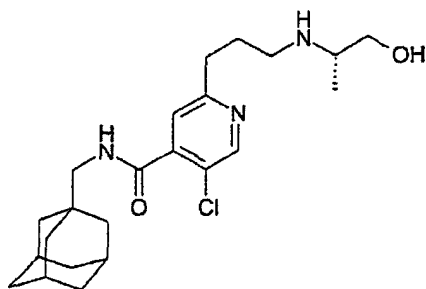
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (2H, br); 8,60 (1H, s); 8,53 (1H, t); 7,35 (1H, s); 3,65 (1H, dd); 3,47 (1H, dd); 3,22 (1H, br); 2,94 (2H, d); 2,85 (2H, t); 2,04 (2H, p); 1,98–1,96 (3H, m); 1,76–1,63 (6H, m); 1,57–1,55 (6H, m); 1,18 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 420/422 ($M + 1$)

Fp.: 205–208°C.

Beispiel 10

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[1(S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



[0098] Nach dem Verfahren für Beispiel 1(v) und mit (S)-2-Amino-1-propanol wurde die Verbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[1(S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]propyl)isonicotinamid in Form eines Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (1H, s); 7,45 (1H, s); 6,47 (1H, t); 3,53 (1H, dd); 3,21–3,16 (3H, m); 2,88 (2H, t); 2,81–2,69 (2H, m); 2,56–2,48 (1H, m); 2,05–1,96 (3H, m); 1,96–1,88 (2H, m); 1,76–1,63 (6H, m); 1,57–1,55 (6H, m); 1,03 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 420/422 ($M + 1$).

[0099] Die Verbindung von oben (0,060 g) wurde in trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 2 ml) gelöst und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Methanol/Essigsäureethylester umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,045 g) in Form eines Feststoffs ergab.

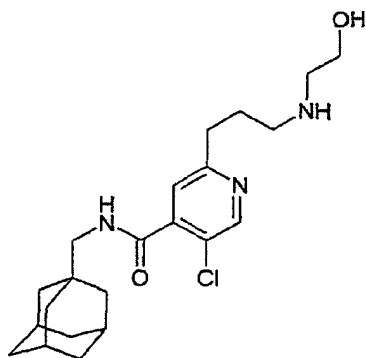
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (2H, br); 8,60 (1H, s); 8,53 (1H, t); 7,35 (1H, s); 3,65 (1H, dd); 3,47 (1H, dd); 3,22 (1H, br); 2,94 (2H, d); 2,85 (2H, t); 2,04 (2H, p); 1,98–1,96 (3H, m); 1,76–1,63 (6H, m); 1,57–1,55 (6H, m); 1,18 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 420/422 (M + 1).

Fp.: 205–208°C.

Beispiel 11

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propyl}isonicotinamid-hydrochlorid



(i) (2-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)prop-2-in-1-ylcarbamidsäure-tert.-butylester

[0100] Die Untertitelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 2(ii) aus Prop-2-in-1-ylcarbamidsäure-tert.-butylester (0,8 g), 60%igem Natriumhydrid (0,227 g), (2-Bromethoxy)-tert.-butyldimethylsilan (1 ml) und wasserfreiem N-Methyl-2-pyrrolidinon (4 ml) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (25:1) als Elutionsmittel gereinigt, was (0,8 g) ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,13 (2H, breit); 3,75 (2H, breit t); 3,42 (2H, t); 2,18 (1H, t); 1,47 (9H, s); 0,89 (9H, s); 0,04 (6H, s).

(ii)

3-(4-[[1-Adamantylmethyl]amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)prop-2-ynyl(2-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)carbamidsäure-tert.-butylester

[0101] Die Untertitelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 2(iii) aus N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid (Beispiel 2(i)) (0,37 g), (2-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)prop-2-in-1-ylcarbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 11(i)) (0,54 g), Kupfer(I)iodid (0,004 g), Bis-triphenylphosphinpalladiumdichlorid (0,014 g), Triethylamin (6 ml) und wasserfreiem Acetonitril (6 ml) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (8:1 bis 4:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,28 g) in Form einer gelben gummiartigen Substanz ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (1H, s); 7,67 (1H, s); 6,23 (1H, breit); 4,40 (2H, m); 3,77 (2H, breit); 3,47 (2H, t); 3,18 (2H, d); 2,03 (3H, breit); 1,80–1,55 (12H, m); 1,48 (9H, s); 0,88 (9H, s); 0,05 (6H, s).

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propyl}isonicotinamid-hydrochlorid

[0102] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 6(ii) aus 3-(4-[[1-Adamantylmethyl]amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)prop-2-ynyl(2-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)carbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 11(ii)) (0,28 g) hergestellt. Das rohe Hydrochloridsalz wurde mit Essigsäureethylester trituriert, was die Titelverbindung (0,176 g) in Form eines beigefarbenen Pulvers ergab.

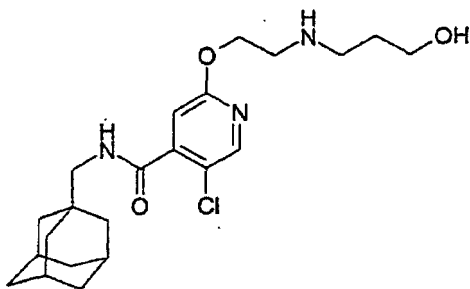
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (2H, breit); 8,60 (1H, s); 8,53 (1H, t); 7,35 (1H, s); 3,65 (2H, t); 3,05–2,90 (6H, m); 2,84 (2H, t); 2,04 (2H, Quintett); 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 406/408 (M + 1).

Fp. 204–205°C (Zers.).

Beispiel 12

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}isonicotinamid-hydrochlorid



(i) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(2-hydroxyethoxy)isonicotinamid

[0103] Ethylenglycol (3 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ig, 0,080 g) versetzt, wonach die erhaltene Suspension unter Stickstoffatmosphäre 30 Minuten gerührt wurde. Diese Mischung wurde mit einer Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid (Beispiel 1(ii)) (0,192 g) in wasserfreiem N-Methyl-2-pyrrolidinon (1 ml) versetzt. Nach Entfernung des Rührstabs wurde die erhaltene Lösung in einer MARS-Mikrowelle 15 Minuten erhitzt (300 Watt, 150°C). Dann wurde die Mischung abgekühlt, in Wasser (50 ml) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2 × 10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,092 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (1H, s); 7,09 (1H, s); 6,20 (1H, br); 4,45 (2H, dd); 3,96 (2H, ddd); 3,17 (2H, d); 2,54 (1H, t); 2,05–1,96 (3H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 364/366 (M + 1)

Fp.: 154–155°C.

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}isonicotinamid-hydrochlorid

[0104] Eine gerührte Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(2-hydroxyethoxy)isonicotinamid (Beispiel 12(i)) (0,10 g) in trockenem Dichlormethan (5 ml) wurde mit Dess-Martin-Periodinan (0,212 g) versetzt, wonach die erhaltene Suspension 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde der Ansatz in eine Mischung aus gesättigter Natriumbicarbonatlösung, die Natriumthiosulfat (10% w/v, 20 ml) enthielt, gegossen, wonach die Mischung mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der rohe Aldehyd wurde in Methanol (2 ml) gelöst und mit 3-Aminopropan-1-ol (0,075 g) zusammen mit Essigsäure (0,1 ml) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wurde Natriumtriaceoxyborhydrid (0,159 g) zugegeben, wonach der Ansatz 20 Stunden gerührt und aufkonzentriert wurde und der Rückstand zwischen 2 M wässriger Salzsäurelösung und Essigsäureethylester (2 × 10 ml) verteilt wurde. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Phase erneut mit 2 M Salzsäure (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit 5 M wässriger Ammoniumhydroxidlösung basisch gestellt und mit Essigsäureethylester (2 × 25 ml) extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert wurden, was die Verbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}isonicotinamid (0,05 g) in Form eines Schaums ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (1H, s); 7,01 (1H, s); 6,31 (1H, br); 4,41 (2H, t); 3,80 (2H, d); 3,16 (2H, d); 3,00 (2H, t); 2,94 (3H, t); 2,05–1,96 (3H, m); 1,76–1,73 (5H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 421/423 (M + 1).

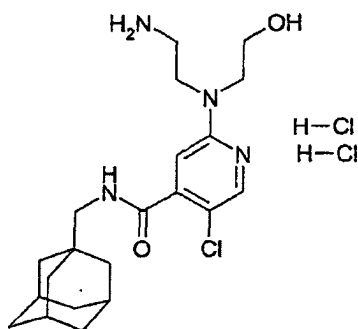
[0105] Die Verbindung von oben (0,050 g) wurde in trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 2 ml) gelöst und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit trockenem Ether trituriert und abfiltriert, was N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}isonicotinamid-hydrochlorid (0,024 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (2H, breit); 8,57 (1H, s); 8,54 (1H, s); 8,34 (1H, s); 6,86 (1H, s); 4,53 (2H, t); 3,54 (2H, t); 3,38–3,32 (2H, m); 3,06–3,02 (2H, m); 2,94 (2H, d); 1,94 (3H, s); 1,88–1,82 (2H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 421/423 (M + 1).

Beispiel 13

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino)isonicotinamid-dihydrochlorid



(i) 2-[4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)(2-hydroxyethyl)amino]ethylcarbamidsäure-tert.-butylester

[0106] Eine Mischung aus N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid (0,192 g, Beispiel 1(ii)) und Kaliumcarbonat (0,14 g) in wasserfreiem N-Methyl-2-pyrrolidinon (3 ml) wurde mit N-(2-Hydroxyethyl)ethylen-diamin (0,208 g) versetzt. Die erhaltene Lösung wurde in einer MARS-Mikrowelle 10 Minuten erhitzt (300 Watt, 150°C). Dann wurde die Mischung abgekühlt und in Wasser (50 ml) gegossen, wonach mit Essigsäureethylester (3 × 10 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2 × 10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (30 ml) gelöst und mit Di-tert.-butylcarbonat (0,218 g) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt, was 2-[4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)(2-hydroxyethyl)amino]ethylcarbamidsäure-tert.-butylester (0,013 g) ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (1H, s); 6,96 (1H, s); 6,43 (1H, br); 4,95 (1H, br); 3,83 (2H, t); 3,70–3,62 (4H, m); 3,67 (2H, q); 3,17 (2H, d); 2,05–1,96 (3H, m); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m); 1,37 (9H, s).

MS: APCI (+ve) 507, 509 (M + 1).

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino)isonicotinamid-dihydrochlorid

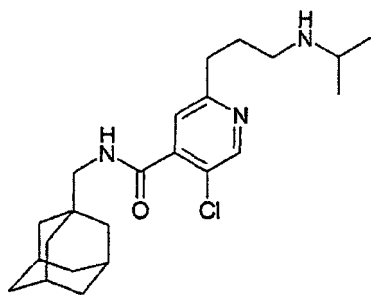
[0107] 2-[4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)(2-hydroxyethyl)amino]ethylcarbamidsäure-tert.-butylester (Beispiel 13(i)) (0,013 g) wurde in wasserfreiem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 M, 2 ml) gelöst, wonach die erhaltene Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Durch Aufkonzentrieren der Mischung unter vermindertem Druck wurde das Titelprodukt (0,020 g) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (1H, t); 8,11 (1H, s); 7,85 (2H, br); 6,69 (1H, s); 3,74 (2H, t); 3,07–3,96 (4H, br); 2,92 (2H, d); 1,94 (3H, s); 1,76–1,73 (3H, m); 1,66–1,63 (3H, m); 1,57–1,55 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 407, 409 (M + 1).

Beispiel 14

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(isopropylamino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid



(i) N-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-((tert.-butyl(dimethyl)silyl)oxy)propyl)-5-chlorisonicotinamid

[0108] Unverdünntes (Allyloxy)(tert.-butyl)dimethylsilan (0,15 ml, 0,69 mmol) wurde mit einer Lösung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einer Konzentration von 0,5 M in Tetrahydrofuran (2,78 ml, 1,39 mmol) versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Dann wurde der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und langsam mit einer Lösung von Kaliumphosphat (0,37 g) in Wasser (1 ml) versetzt. Dann wurde eine Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-2,5-dichlorisonicotinamid (0,20 g, 0,59 mmol; hergestellt wie in der WO 01/94338 beschrieben) in Dimethylformamid (3 ml) gefolgt von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (7 mg) zugegeben. Die Lösung wurde 2 Stunden auf 70°C erhitzt, auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann zwischen Essigsäureethylester (20 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wurde weiter mit Essigsäureethylester (2 × 20 ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedampft wurden, was das Rohprodukt (0,70 g) in Form eines gelben Öls ergab, das als solches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-hydroxypropyl)isonicotinamid

[0109] Der Rückstand von oben wurde in Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe einer Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid (0,75 ml einer 1 M Lösung) wurde die Mischung 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit 0,6 ml Tetra-n-butylammoniumfluorid behandelt, wonach noch eine Stunde bei Raumtemperatur weiter gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (30 ml) verdünnt, mit Wasser (2 × 10 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Essigsäureethylester/Methanol (15:4:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,21 g) in Form eines klaren Öls ergab. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (1H, s); 7,51 (1H, s); 6,32 (1H, bs); 3,69 (2H, t); 3,19 (2H, d); 2,96 (2H, t); 1,96–2,05 (5H, m); 1,70 (6H, q); 1,58 (6H, s). MS: APCI (+ve) 363, 365 (M + 1).

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-oxopropyl)isonicotinamid

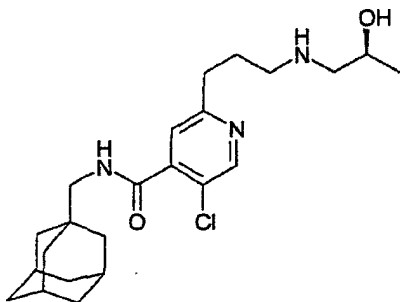
[0110] Eine gerührte Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-hydroxypropyl)isonicotinamid (0,12 g, 0,33 mmol) (Beispiel 14(ii)) in trockenem Dichlormethan (10 ml) wurde mit Dess-Martin-Periodinan (0,14 g, 0,33 mmol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Ansatz mit Diethylether (20 ml) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung mit Natriumthiosulfat (0,37 g, in 4 ml) behandelt. Nach 10 Minuten rühren wurden die organischen Substanzen abgetrennt, mit Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, mit Essigsäure (0,30 ml) behandelt und aufkonzentriert. MS: APCI (+ve) 361, 363 (M + 1).

(iv) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(isopropylamino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid

[0111] Der rohe Aldehyd von oben wurde in Methanol (2 ml) gelöst und mit Isopropylamin (0,084 ml, 0,99 mmol) zusammen mit Essigsäure (0,10 ml) behandelt. Nach 10 Minuten rühren bei Umgebungstemperatur wurde Natriumtriaceoxyborhydrid (0,14 g, 0,66 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde 20 Stunden gerührt und aufkonzentriert, wonach der Rückstand in Essigsäureethylester (20 ml) gelöst wurde. Die organischen Substanzen wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert, was ein Öl (0,118 g) ergab. Die rohe Verbindung wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst, mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 0,4 ml) behandelt und nach 10 Minuten aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan (20 ml) abfiltriert, was die Titelverbindung (0,098 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61–8,51 (3H, m); 3,32–3,26 (1H, m); 2,95–2,84 (6H, m); 2,05–2,00 (2H, m); 1,98 (3H, s); 1,68 (6H, q); 1,59 (6H, s); 1,22 (6H, d). MS: APCI (+ve) 404, 406 (M + 1).

Beispiel 15

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2S)-2-hydroxypropyl]amino)propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



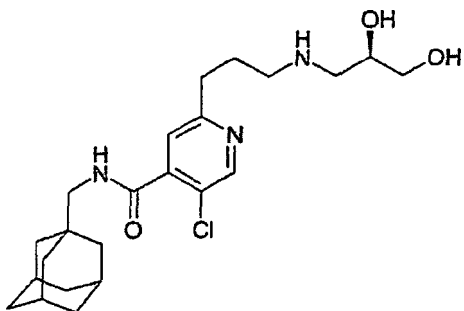
[0112] Nach dem Verfahren für Beispiel 14 (iv) und mit (2S)-1-Aminopropan-2-ol wurde die Verbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2S)-2-hydroxypropyl]amino)propyl)isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC. Die isolierte Substanz (0,081 g) wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,091 g) ergab.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (1H, bs); 8,71 (1H, bs); 8,60 (1H, s); 8,56 (1H, t); 3,99–3,94 (1H, m); 2,95–2,94 (5H, m); 2,85 (2H, t); 2,76–2,70 (1H, m); 2,10–2,02 (2H, m); 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s); 1,10 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 420, 422 (M + 1).

Beispiel 16

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]amino)propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



[0113] Nach dem Verfahren für Beispiel 14 (iv) und mit (2R)-3-Aminopropan-1,2-diol wurde die Verbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]amino)propyl)isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel, unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (10:1:1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) behandelt und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,098 g) ergab.

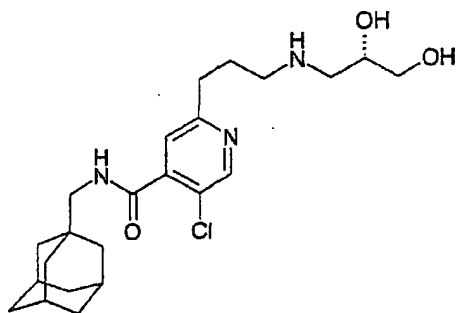
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65–8,62 (2H, m); 7,44 (1H, s); 3,90–3,87 (1H, m); 3,55 (2H, dq); 3,20–2,97 (8H, m); 2,18–2,11 (2H, m); 1,99 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,73 (6H, q); 1,62 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 436, 438 (M + 1).

Fp.: 217–219°C.

Beispiel 17

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]amino)propyl)isonicotinamid, dihydrochlorid



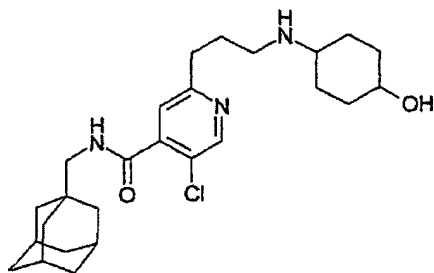
[0114] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit (2S)-3-Aminopropan-1,2-diol wurde die Verbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]amino)propyl)isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (10:1:1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) behandelt und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,057 g) ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (2H, s); 7,45 (1H, s); 3,92–3,89 (1H, m); 3,55 (2H, dq); 3,20–2,97 (8H, m); 2,18–2,11 (2H, m); 1,99 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,62 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 436, 438 (M + 1).

Beispiel 18

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(4-methylcyclohexyl)amino]propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



[0115] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit 4-Aminocyclohexanol wurde die Titelverbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(4-methylcyclohexyl)amino]propyl)isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC. Die isolierte Substanz (0,022 g) wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) behandelt und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,025 g) ergab.

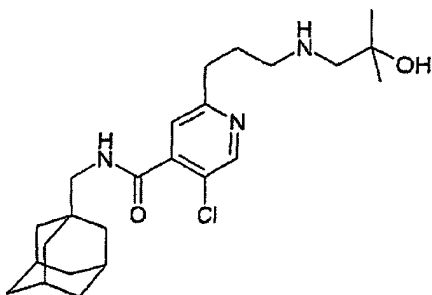
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,63 (1H, s); 7,39 (1H, s); 3,61–3,58 (1H, m); 3,10–3,01 (5H, m); 2,96 (2H, t); 2,19–2,00 (5H, m); 1,70 (6H, q); 1,64 (6H, s); 1,47–1,30 (8H, m).

MS: APCI (+ve) 460, 462 (M + 1).

Fp.: 242–244°C.

Beispiel 19

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid



[0116] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit 1-Amino-2-methylpropan-2-ol wurde die Titelverbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]propyl}isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC. Die isolierte Substanz (0,015 g) wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) behandelt und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,019 g) ergab.

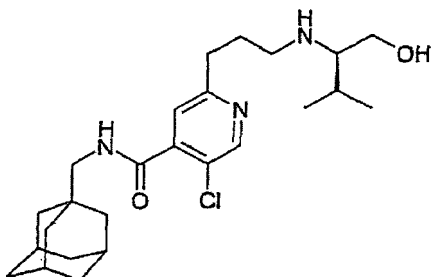
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (1H, s); 7,44 (1H, s); 3,16–3,09 (4H, m); 3,01 (4H, t); 2,21–2,16 (2H, m); 2,00 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,64 (6H, d); 1,33 (6H, s).

MS; APCI (+ve) 434, 436 (M + 1).

Fp.: 236–238°C.

Beispiel 20

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino}propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid



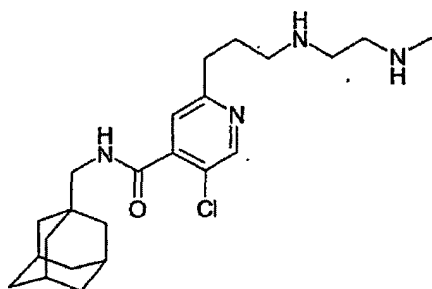
[0117] Nach dem Verfahren für Beispiel 14 (iv) und mit (2R)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol wurde die Verbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino}propyl}isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC. Die isolierte Substanz (0,065 g) wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) behandelt und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,071 g) ergab.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (1H, s); 8,54 (1H, bt); 8,36 (1H, bs); 7,36 (1H, s); 3,72–3,68 (1H, m); 3,63–3,57 (2H, m); 3,16–3,04 (2H, bm); 2,94 (2H, d); 2,87 (2H, t); 2,11–2,02 (4H, m); 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s); 0,98 (3H, d); 0,94 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 448, 450 (M + 1).

Beispiel 21

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[2-(methylamino)ethyl]amino]propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



[0118] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit 2-Aminoethyl(methyl)carbamidsäure-tert.-butylester wurde 2-[[3-(4-[[1-(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)propyl]amino]ethyl(methyl)carbamidsäure-tert.-butylester in Form eines Öls erhalten.

[0119] Letzteres (0,118 g) wurde in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 1 ml) behandelt und nach 2 Stunden aufkonzentriert, was die entschützte Substanz ergab. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan (3 ml) umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,035 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

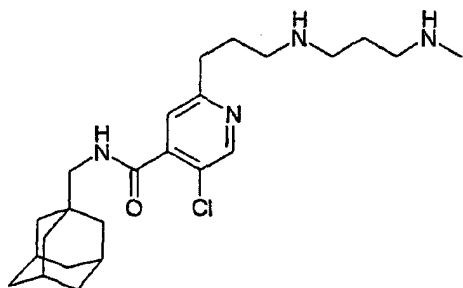
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (1H, s); 7,54 (1H, s); 3,43 (4H, s); 3,22–3,17 (4H, m); 3,09–3,02 (4H, m); 2,81 (3H, s); 2,24–2,19 (2H, m); 2,01 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,64 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 419, 421 (M + 1).

Fp.: 216–219°C.

Beispiel 22

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[3-(methylamino)propyl]amino]propyl)isonicotinamid-bis(trifluoracetat)



[0120] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit 3-Aminopropyl(methyl)carbamidsäure-tert.-butylester wurde 3-[[3-(4-[[1-(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)propyl]amino]propyl(methyl)carbamidsäure-tert.-butylester in Form eines Öls erhalten.

[0121] Letzteres (0,121 g) wurde in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 1 ml) behandelt und nach 2 Stunden aufkonzentriert, was die entschützte Substanz ergab. Der Rückstand wurde mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC gereinigt, was die Titelverbindung (0,028 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

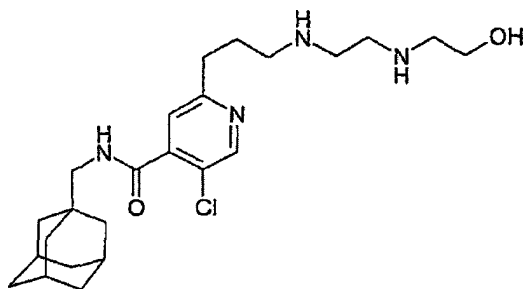
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (1H, s); 7,33 (1H, s); 3,13–3,06 (8H, m); 2,93 (2H, t); 2,72 (3H, s); 2,16–2,05 (4H, m); 1,98 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,62 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 433, 435 (M + 1).

Fp.: 210–212°C.

Beispiel 23

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-({2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid



[0122] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit 2-Aminoethyl(2-hydroxyethyl)carbamidsäure-tert.-butylester wurde

2-{[3-(4-[[1-(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)propyl]amino}ethyl(2-hydroxyethyl)carbamidsäure-tert.-butylester in Form eines Öls erhalten. Letzteres (0,062 g) wurde in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 1 ml) behandelt und nach 2 Stunden aufkonzentriert, was die entschützte Substanz ergab. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan (3 ml) umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,006 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

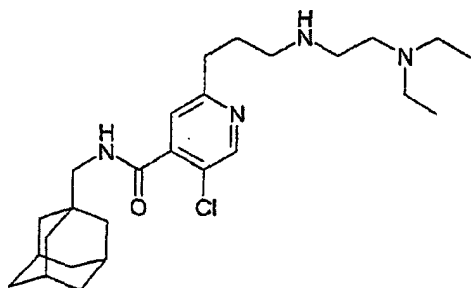
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (1H, s); 7,39 (1H, s); 3,86 (2H, t); 3,47 (4H, t); 3,27–3,16 (4H, m); 3,10–3,08 (2H, m); 2,99 (2H, t); 2,22–2,17 (2H, m); 2,01 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,64 (6H, d).

MS: APCI (+ve) 449, 451 (M + 1).

Fp.: 231–233°C.

Beispiel 24

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-{[2-(diethylamino)ethyl]amino}propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



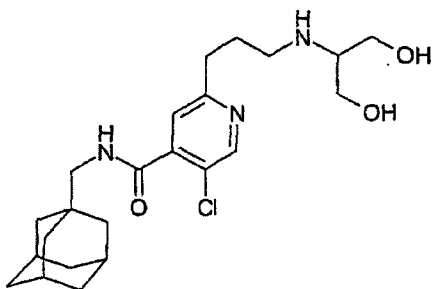
[0123] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit N,N-Diethylethan-1,2-diamin wurde die Titelverbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-{[2-(diethylamino)ethyl]amino}propyl)isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC. Die isolierte Substanz (0,057 g) wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) behandelt und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,062 g) ergab.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (1H, s); 7,43 (1H, s); 3,51 (4H, s); 3,35–3,31 (2H, m); 3,18 (2H, t); 3,08 (2H, s); 2,99 (2H, t); 2,21–2,17 (2H, m); 1,99 (3H, s); 1,74 (6H, q); 1,63 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 461, 463 (M + 1).

Beispiel 25

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]propyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



[0124] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit 2-Aminopropan-1,3-diol wurde die Titelverbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]propyl)isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC. Die isolierte Substanz (0,072 g) wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) behandelt und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,080 g) ergab.

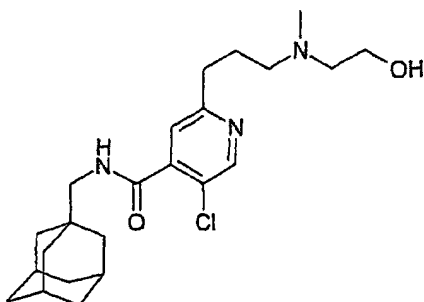
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (1H, s); 7,40 (1H, s); 3,80 (2H, dd); 3,73 (2H, dd); 3,19 (2H, t); 3,07 (2H, s); 2,99 (2H, t); 2,19–2,11 (2H, m); 1,98 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,61 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 436, 438 (M + 1).

Fp.: 201–203°C.

Beispiel 26

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid



[0125] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit 2-(Methylamino)ethanol wurde die Titelverbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propyl}isonicotinamid in Form eines Öls erhalten. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC. Die isolierte Substanz (0,061 g) wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) behandelt und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines weißen Pulvers (0,069 g) ergab.

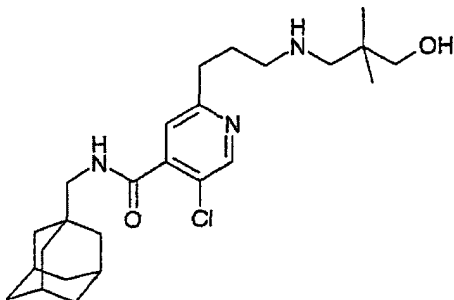
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (2H, bs); 7,46 (1H, s); 3,87–3,84 (2H, m); 3,39–3,16 (4H, m); 3,07 (2H, s); 2,99 (2H, t); 2,91 (3H, s); 2,24–2,16 (2H, m); 1,98 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,61 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 420, 422 (M + 1).

Fp.: 206–208°C.

Beispiel 27

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid



[0126] Nach dem Verfahren für Beispiel 14(iv) und mit 3-Amino-2,2-dimethylpropan-1-ol wurde die Titelverbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propyl}isonicotinamid in Form eines Öls erhalten.

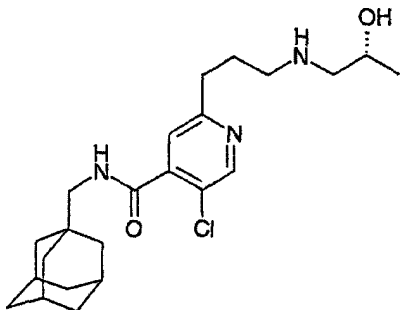
[0127] Die Verbindung von oben (0,122 g) wurde in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 0,4 ml) behandelt und nach 10 Minuten aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan (20 ml) filtriert, was die Titelverbindung (0,091 g) in Form eines Feststoffs ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,66 (1H, s); 7,44 (1H, s); 3,49 (2H, s); 3,13–3,08 (4H, m); 3,01–2,96 (4H, m); 2,23–2,12 (2H, m); 2,00 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,64 (6H, d); 1,05 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 448, 450 (M + 1).

Beispiel 28

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2R)-2-hydroxypropyl]amino)propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid



[0128] Nach dem Verfahren für Beispiel 14 (iv) und mit (2R)-1-Amino-2-propanol wurde die Verbindung N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2R)-2-hydroxypropyl]amino)propyl}isonicotinamid in Form eines Öls erhalten.

[0129] Die Verbindung von oben (0,062 g) wurde in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 0,4 ml) behandelt und nach 10 Minuten aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan (10 ml) filtriert, was die Titelverbindung (0,033 g) in Form eines Feststoffs ergab.

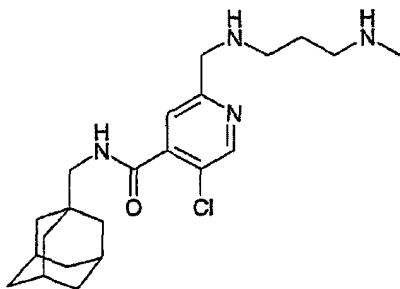
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (2H, bs); 7,35 (1H, s); 4,04–3,96 (1H, m); 3,10–3,06 (4H, m); 2,95 (2H, t); 2,85 (2H, t); 2,16–2,10 (2H, m); 1,98 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,62 (6H, s); 1,21 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 420, 422 (M + 1).

Fp.: 224–226°C.

Beispiel 29

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({[3-(methylamino)propyl]amino}methyl)isonicotinamid-dihydrochlorid



(i) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-vinylisonicotinamid

[0130] N-(1-Adamantylmethyl)-2,5-dichlorisonicotinamid (2,32 g) und Tributyl(vinyl)stannan (2,61 g) wurden in trockenem N,N-Dimethylformamid (50 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur zusammengerührt. Letzteres wurde mit einigen Kristallen von 2,6-Di-tert.-butyl-4-methylphenol und Dichloro[bis(triphenylphosphin)]palladium(II) (0,24 g) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden auf 80°C erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurde die Mischung in Essigsäureethylester (50 ml) gegossen und mit Wasser (2 × 25 ml) gefolgt von Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen. Die organischen Substanzen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Dichlormethan (1:20) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (2,21 g) ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (1H, s); 7,62 (1H, s); 6,79 (1H, dd); 6,36 (1H, bs); 6,25 (1H, dd); 5,56 (1H, dd); 3,19 (2H, d); 1,98 (3H, s); 1,70 (6H, q); 1,59 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 331, 333 (M + 1).

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-formylisonicotinamid

[0131] N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-vinylisonicotinamid (Beispiel 29(i)) (1,70 g) wurde in Dichlormethan gelöst (50 ml), mit Essigsäure (1 ml) behandelt und unter Stickstoff auf -78°C abgekühlt. Nach 2 Stunden durchblasen von Ozon durch die erhaltene Lösung unter Beibehaltung der Temperatur wurde 10 Minuten Stickstoff durch die Lösung geblasen und Dimethylsulfid (2 ml) zugegeben. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und mit Natriumbicarbonat (2 × 10 ml) und Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, wonach die organischen Substanzen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert wurden. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Dichlormethan (1:20) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (1,13 g) ergab.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,06 (1H, s); 8,81 (1H, s); 8,15 (1H, s); 6,20 (1H, bs); 3,17 (2H, d); 2,02 (3H, s); 1,70 (6H, q); 1,58 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 333, 335 (M + 1).

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({[3-(methylamino)propyl]amino}methyl)isonicotinamid-dihydrochlorid

[0132] N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-formylisonicotinamid (Beispiel 29(ii)) (0,2 g) wurde in Methanol (10 ml) gelöst und mit 3-Aminopropyl(methyl)carbamidsäure-tert.-butylester (0,39 g) zusammen mit Essigsäure (0,2 ml) versetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt und dann mit Natriumtri-acetoxyborhydrid (0,25 g) versetzt, wonach der Ansatz 20 Stunden gerührt und aufkonzentriert und der Rückstand zwischen 2 M wässriger Salzsäurelösung (10 ml) und Essigsäureethylester (10 ml) verteilt wurde. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Phase erneut mit 2 N Salzsäure (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit 5 M wässriger Ammoniumhydroxidlösung basisch gestellt und mit Essigsäureethylester (2 × 25 ml) extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert wurden. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 1 ml) behandelt und nach 2 Stunden aufkonzentriert, was die entschützte Substanz ergab. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan (10 ml) umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,110 g) ergab.

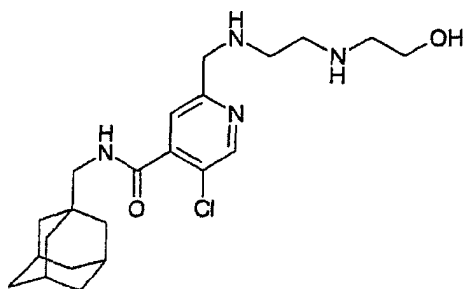
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (1H, s); 8,67 (1H, bt); 7,56 (1H, s); 4,48 (2H, s); 3,27 (2H, t); 3,18–3,09 (4H, m); 2,75 (3H, s); 2,25–2,15 (2H, m); 2,01 (3H, s); 1,76 (6H, q); 1,65 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 405, 407 (M + 1).

Fp.: 285–287°C.

Beispiel 30

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[(2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl)amino]methyl]isonicotinamid-dihydrochlorid



[0133] Nach dem Verfahren für Beispiel 29(iii) und mit 2-Aminoethyl(2-hydroxyethyl)carbamidsäure-tert.-butylester wurde 2-[[[4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)methyl]amino]ethyl(2-hydroxyethyl)carbamidsäure-tert.-butylester in Form eines Öls erhalten. Letzteres wurde in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 1 ml) behandelt und nach 2 Stunden aufkonzentriert, was die entschützte Substanz ergab. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan (5 ml) umkristallisiert, was die Titelverbindung (0,118 g) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

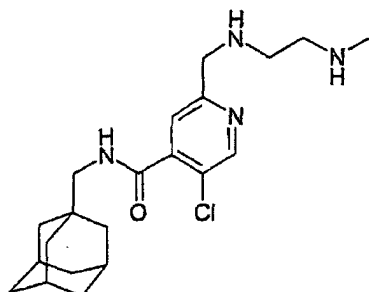
¹H-NMR ((400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (1H, s); 8,64 (1H, t); 7,55 (1H, s); 4,51 (2H, s); 3,85–3,83 (2H, m); 3,57–3,32 (4H, m); 3,23–3,21 (2H, m); 3,08 (2H, d); 1,99 (3H, s); 1,74 (6H, q); 1,62 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 421, 423 (M + 1).

Fp.: 289–292°C.

Beispiel 31

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[(2-(methylamino)ethyl)amino]methyl]isonicotinamid-dihydrochlorid



[0134] Nach dem Verfahren für Beispiel 29(iii) und mit 2-Aminoethyl(methyl)carbamidsäure-tert.-butylester wurde 2-[[[4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-5-chlorpyridin-2-yl)methyl]amino]ethyl(methyl)carbamidsäure-tert.-butylester in Form eines Öls erhalten.

[0135] Letzteres wurde in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 1 ml) behandelt und nach 3 Stunden aufkonzentriert, was die entschützte Substanz ergab. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC. Dann wurde die Verbindung (0,058 g) in Dichlormethan gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (4 N, 0,4 ml) behandelt und nach 10 Minuten aufkonzentriert, was die gewünschte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs (0,062 g) ergab.

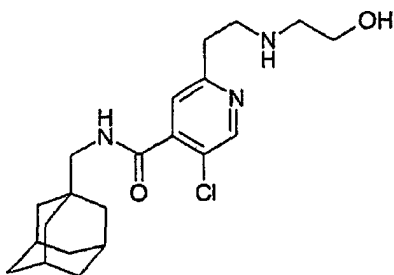
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (1H, s); 8,66 (1H, t); 7,55 (1H, s); 4,54 (2H, s); 3,58–3,55 (2H, m); 3,50–3,47 (2H, m); 3,08 (2H, d); 2,81 (3H, s); 1,99 (3H, s); 1,74 (6H, q); 1,63 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 391, 393 (M + 1).

Fp.: 259–262°C.

Beispiel 32

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}isonicotinamid-dihydrochlorid



[0136] N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-vinylisonicotinamid (0,37 mmol, 125 mg) (Beispiel 29(i)) wurde in einer Mischung aus Methanol (1 ml), Isopropanol (1 ml) und Essigsäure (1 ml) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde mit 2-Aminoethanol (1 ml) behandelt und 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) gegossen und mit Dichlormethan (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Methanol/Dichlormethan/Ammoniak (10:30:0,1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,027 g) ergab.

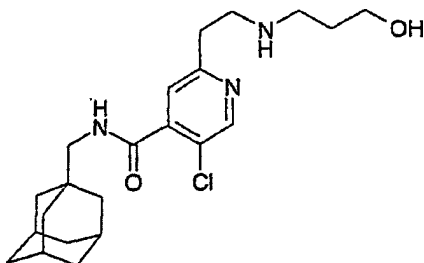
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆). δ 8,95 (2H, m); 8,62 (1H, s); 8,55 (1H, t); 7,41 (1H, s); 3,68 (2H, t); 3,32 (2H, m); 3,20 (2H, m); 3,04 (2H, m); 2,95 (2H, d); 1,95 (3H, m); 1,71–1,57 (76H, m); 1,53 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 392, 394 (M + 1).

Fp.: 242–244°C.

Beispiel 33

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]ethyl}isonicotinamid-dihydrochlorid



[0137] N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-vinylisonicotinamid (0,37 mmol, 125 mg) (Beispiel 29(i)) wurde in einer Mischung aus Methanol (1 ml), Isopropanol (1 ml) und Essigsäure (1 ml) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde mit 3-Aminoethanol (1 ml) behandelt und 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) gegossen und mit Dichlormethan (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Methanol/Dichlormethan/Ammoniak (10:30:0,1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (1 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers (0,025 g) ergab.

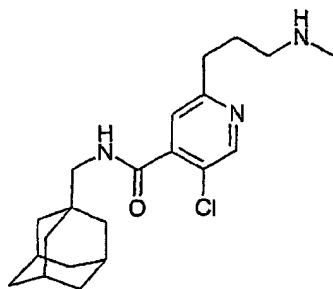
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (2H, m); 8,62 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,43 (1H, s); 3,50 (2H, t); 3,30 (2H, m); 3,17 (2H, m); 3,02 (2H, m); 2,95 (2H, d); 1,95 (3H, m); 1,78 (2H, quintet); 1,71–1,57 (7H, m); 1,53 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 406, 408 (M + 1).

Fp.: 240–242°C.

Beispiel 34

N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(methyldamino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid



[0138] Eine Lösung von Allyl(methyl)carbamidsäure-tert.-butylester (0,27 g) in 9-Boroabicyclo[3.3.1]nonan (6,24 ml einer 0,5 M Lösung in Tetrahydrofuran) wurde unter Stickstoff 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit Kaliumphosphat (1,5 ml einer 3 M Lösung in Wasser) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren wurde eine Lösung von N-(1-Adamantylmethyl)-2-brom-5-chlorisonicotinamid (Beispiel 1(ii)) (0,50 g) und Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]palladium(II) (0,45 g) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (4 ml) zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Stickstoff 3 Stunden auf 60°C erhitzt, mit gesättigter Kochsalzlösung (25 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester (6:1 bis 1,5:1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz (0,50 g) wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert; der erhaltene Feststoff wurde aus 1,4-Dioxan/Methanol umkristallisiert und abfiltriert, was die Titelverbindung (0,19 g) in Form eines farblosen Pulvers ergab.

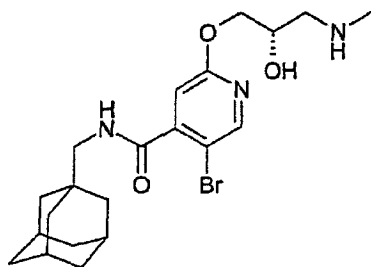
¹H-NMR 400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (2H, breit); 8,60 (1H, s); 8,53 (1H, t); 7,35 (1H, s); 2,95–2,82 (6H, m); 2,02 (2H, q); 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 378/376 (M + 1).

Fp.: 210–212°C.

Beispiel 35

N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-[[[(2S)-2-hydroxy-3-(methyldamino)propyl]oxy]isonicotinamid



(i) N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-methoxyisonicotinamid

[0139] Diisopropylamin (0,88 ml) in trockenem Tetrahydrofuran (15 ml) wurde bei –65°C mit n-Butyllithium (2,51 ml einer 2,5 M Lösung in Hexangemisch) versetzt. Diese Lösung wurde bei –65°C über einen Zeitraum von 30 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 5-Brom-2-methoxypyridin (0,82 ml) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) versetzt. Dann wurde bei –65°C über einen Zeitraum von 30 Minuten in kleinen Portionen eine Lösung von 1-Adamantylmethylisocyanat (1 g) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 0°C kommen gelassen, mit gesättigter Kochsalzlösung (20 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Aceton (19:1 bis 2,5:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (1,1 g) in Form eines farblosen Pulvers ergab.

MS: APCI (+ve) 381/379 (M + 1).

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-hydroxyisonicotinamid

[0140] Eine Lösung von Trimethylsilylchlorid (0,41 ml) in Acetonitril (30 ml) wurde mit Natriumiodid (0,48 g) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunden gerührt wurde. Dann wurde N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-methoxyisonicotinamid (0,94 g) (Beispiel 35(i)) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Stickstoff 3 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit Wasser (150 ml) wurde der erhaltene Feststoff abfiltriert und mittels Ethanol/Toluol-Azeotrop getrocknet. Der Feststoff wurde mit Diethylether trituriert und abfiltriert, was die Untertitelverbindung (0,70 g) ergab.

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-[(2S)-2-oxiranylmethoxy]isonicotinamid

[0141] Eine Suspension von (S)-Glycidylinosylat (0,29 g), Caesiumcarbonat (1,82 g) und N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-hydroxyisonicotinamid (0,41 g) (Beispiel 35(ii)) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (6 ml) wurde unter Stickstoff 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Essigsäureethylester (4:1 bis 0:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Untertitelverbindung (0,12 g) ergab.

MS: APCI (+ve) 423/421 (M + 1).

(iv) N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-[(2S)-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl]oxy]isonicotinamid

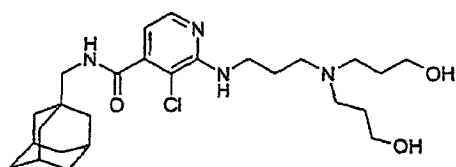
[0142] Eine Mischung aus N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-[(2S)-oxiran-2-ylmethoxy]isonicotinamid (0,12 g) (Beispiel 35(iii)), 40%igem wässrigem Methylamin (4 ml) und 1,4-Dioxan (4 ml) wurde 4 Stunden gerührt. Nach aufkonzentrieren der Reaktionsmischung wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Ethanol/0,880 Ammoniaklösung (4:1:0,1 bis 1,5:1:0,1) als Elutionsmittel gereinigt. Die isolierte Substanz wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (10 ml einer 4 M Lösung) gelöst und aufkonzentriert, was die Titelverbindung (0,039 g) ergab.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (1H, breit); 8,60 (1H, breit); 8,49 (1H, t); 8,36 (1H, s); 6,83 (1H, s); 5,87 (1H, d); 4,3–4,1 (3H, m); 2,92 (2H, d); 2,57 (3H, breites Triplet); 1,94 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 454/452 (M + 1).

Beispiel 36

N-(1-Adamantylmethyl)-2-[(3-[bis(3-hydroxypropyl)amino]propyl)amino]-3-isonicotinamid-dihydrochlorid



(i) 3-[4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-3-chlorpyridin-2-yl)amino]propylcarbamidsäure-tert.-butylester

[0143] N-(1-Adamantylmethyl)-2,3-dichlorisonicotinamid (0,4 g) und 3-Aminopropylcarbamidsäure-tert.-butylester (0,4 g) wurden in einem Bombenrohr 5 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wurde die Lösung mit NaHCO₃-Lösung, Wasser, KHSO₄-Lösung und Wasser gewaschen. Dann wurde die Lösung getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Durch Flashchromatographie des erhaltenen Öls unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan als Elutionsmittel wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Öls (0,41 g) erhalten.

MS (ES⁺) 477, 479.

(ii) N-(1-Adamantylmethyl)-2-[(3-aminopropyl)amino]-3-chlorisonicotinamid-dihydrochlorid

[0144] 3-[4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonyl]-3-chlorpyridin-2-yl)amino]propylcarbamidsäure-tert.-butylester (0,41 g) (Beispiel 36(i)) in Methanol (15 ml) wurde mit einer Lösung von HCl in 1,4-Dioxan (4 ml) behandelt, wonach die Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Eindampfen der Lösung wurde Methanol zugegeben und die Lösung eingedampft, was die Titelverbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab.

MS (ES⁺) 377, 379.

(iii) N-(1-Adamantylmethyl)-2-({3-[bis(3-{[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)amino]propyl}amino)-3-chlorisonicotinamid

[0145] N-(1-Adamantylmethyl)-2-[(3-aminopropyl)amino]-3-chlorisonicotinamid (0,32 g) (Beispiel 36(ii)) und 3-{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}propanal (0,16 g) in Dichlormethan (15 ml) wurde mit Natriumtriacetoxymborhydrid (0,18 g) versetzt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von NaHCO_3 -Lösung wurde das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wurde getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Durch Flashchromatographie unter Verwendung von $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ als Elutionsmittel wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Öls erhalten.

(iv) N-(1-Adamantylmethyl)-2-({3-[bis(3-hydroxypropyl)amino]propyl}amino)-3-isonicotinamid-dihydrochlorid

[0146] N-(1-Adamantylmethyl)-2-({3-[bis(3-{[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)amino]propyl}amino)-3-chlorisonicotinamid (Beispiel 36(iii)) in Methanol (5 ml) wurde mit HCl in 1,4-Dioxan (3 ml) behandelt. Die Mischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft. Das Produkt wurde mittels Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung von $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Öl in Methanol wurde mit etherischer HCl behandelt, wonach das Lösungsmittel abgedampft wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (0,14 g) ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (1H, t), 8,10 (1H, d), 6,86 (1H, d), 3,65–3,74 (6H, m), 3,30–3,36 (6H, m), 3,075 (2H, d), 2,12–2,22 (2H, m), 1,93–2,02 (7H, m), 1,77 (3H, d), 1,69 (3H, d), 1,62 (6H, s).

MS: (APCI+) 493, 495 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

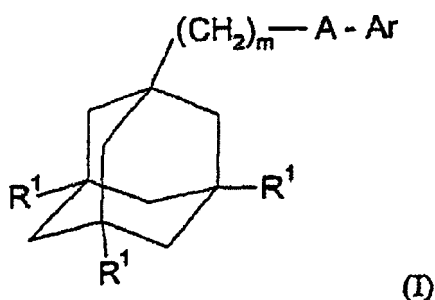
Pharmakologische Analyse

[0147] Bestimmte Verbindungen, wie Benzoylbenzoyladenositriphosphat (bbATP) sind bekanntlich Agonisten des P2X_7 -Rezeptors und bewirken die Bildung von Poren in der Plasmamembran (Drug Development Research (1996), 37 (3), S. 126). Folglich beobachtet man bei der Aktivierung des Rezeptors mit bbATP in Gegenwart von Ethidiumbromid (einer fluoreszierenden DNA-Sonde) einen Anstieg der Fluoreszenz von intrazellulär DNA-gebundenem Ethidiumbromid. Der Fluoreszenzanstieg kann als Maß für die Aktivierung des P2X_7 -Rezeptors und daher zur Quantifizierung der Wirkung einer Verbindung auf den P2X_7 -Rezeptor verwendet werden.

[0148] Auf diese Art und Weise wurde jede der Titelverbindungen der Beispiele auf antagonistische Wirkung am P2X_7 -Rezeptor geprüft. So wurde die Prüfung in Flachboden-Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen durchgeführt, wobei die Vertiefungen mit 250 μl Testlösung, die 200 μl einer Suspension von THP-1-Zellen ($2,5 \times 10^6$ Zellen/ml) mit 10^{-4} M Ethidiumbromid, 25 μl einer kaliumreichen Pufferlösung mit 10^{-5} M bbATP und 25 μl der kaliumreichen Pufferlösung mit 3×10^{-5} M Testverbindung enthielt, gefüllt wurden. Die Platte wurde mit einer Kunststoff-Folie abgedeckt und 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Dann wurde die Platte in einem Fluoreszenzplattenlesegerät von Perkin-Elmer, Anregung 520 nm, Emission 595 nm, Spaltbreiten: Anr. 15 nm, Em. 20 nm, ausgelesen. Zu Vergleichszwecken wurden bbATP (ein P2X_7 -Rezeptor-Agonist) und Pyridoxal-5-Phosphat (ein P2X_7 -Rezeptor-Antagonist) bei der Prüfung separat als Kontrollen verwendet. Aus den erhaltenen Ablesungen wurde für jede Testverbindung ein pIC_{50} -Wert berechnet, bei welchem es sich um den negativen Logarithmus der zur Verringerung der bbATP-Agonistenwirkung um 50% benötigten Konzentration der Testverbindung handelt. Jede der Verbindungen der Beispiele zeigte antagonistische Wirkung mit einem pIC_{50} -Wert $> 4,50$. So besaßen beispielsweise die Verbindungen gemäß Beispiel 12 und Beispiel 26 pIC_{50} -Werte von 7,1 bzw. 7,8.

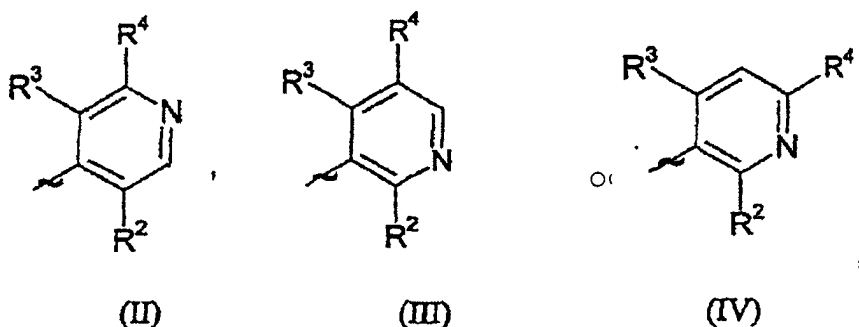
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin m für 1, 2 oder 3 steht;

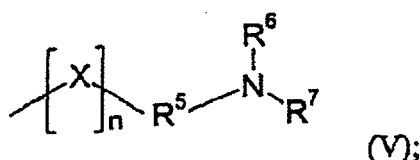
R¹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;
 A für C(O)NH oder NHC(O) steht;
 Ar für eine Gruppe



steht;

einer der Reste R² und R³ für Halogen, Nitro, Amino, Hydroxyl oder eine unter (i) gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom substituiertes C₁-C₆-Alkyl, (ii) C₃-C₈-Cycloalkyl, (iii) gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom substituiertes C₁-C₆-Alkoxy und (iv) C₃-C₈-Cycloalkyloxy ausgewählte Gruppe steht und der andere für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;

R⁴ für eine Gruppe



steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine >N-R⁸-Gruppe steht;

n für 0 oder 1 steht;

R⁵ für eine C₁-C₅-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C₁-C₆-Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C₁-C₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy und (Di)-C₁-C₄-alkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxylgruppe) ausgewählten Substituenten) oder C₃-C₈-Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C₁-C₆-Alkoxy ausgewählten Substituenten) stehen und

R⁸ für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C₁-C₆-Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, steht;

mit den Maßgaben, daß:

(a) dann, wenn n für 0 steht, A für NHC(O) steht; und

(b) dann, wenn n für 1 steht, x für Sauerstoff steht und A für C(O)NH steht, R⁶ und R⁷ nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen oder nicht beide gleichzeitig für ein unsubstituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen, oder dann, wenn einer der Reste R⁶ und R⁷ für ein Wasserstoffatom steht, der andere nicht für ein unsubstituiertes C₁-C₆-Alkyl steht; und

(c) dann, wenn n für 1 steht, x für Sauerstoff, Schwefel oder >NH steht und A für NHC(O) steht, R⁶ und R⁷ nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen oder nicht beide gleichzeitig für ein unsubstituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen, oder dann, wenn einer der Reste R⁶ und R⁷ für ein Wasserstoffatom steht, der andere nicht für ein unsubstituiertes C₁-C₆-Alkyl oder -CH₂CH₂OH steht;

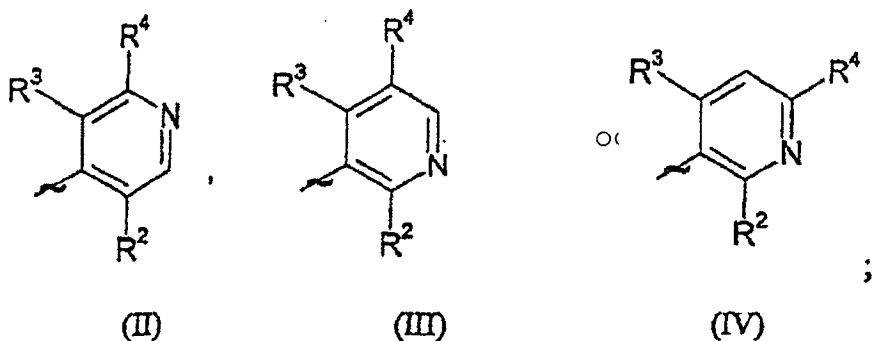
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in der m für 1, 2 oder 3 steht;

R¹ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;

A für C(O)NH oder NHC(O) steht;

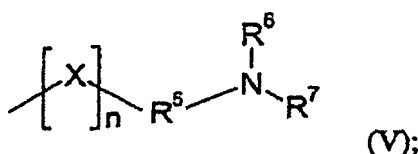
Ar für eine Gruppe



steht;

einer der Reste R^2 und R^3 für Halogen, Nitro, Amino, Hydroxyl oder eine unter (i) gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, (ii) C_3 - C_8 -Cycloalkyl, (iii) gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom substituiertes C_1 - C_6 -Alkoxy und (iv) C_3 - C_8 -Cycloalkyloxy ausgewählte Gruppe steht und der andere für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;

R^4 für eine Gruppe



steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $>N-R^8$ -Gruppe steht;

n für 0 oder 1 steht;

R^5 für eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C_1 - C_6 -Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, steht;

R^6 , R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch mindestens einen unter Hydroxyl, Halogen und C_1 - C_6 -Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert sein kann, stehen;

mit den Maßgaben, daß:

(d) dann, wenn n für 0 steht, A für $NHC(O)$ steht; und

(e) dann, wenn n für 1 steht, x für Sauerstoff steht und A für $C(O)NH$ steht, R^6 und R^7 nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen oder nicht beide gleichzeitig für ein unsubstituiertes C_1 - C_5 -Alkyl stehen, oder dann, wenn einer der Reste R^6 und R^7 für ein Wasserstoffatom steht, der andere nicht für ein unsubstituiertes C_1 - C_5 -Alkyl steht; und

(f) dann, wenn n für 1 steht, x für Sauerstoff, Schwefel oder $>NH$ steht und A für $NHC(O)$ steht, R^6 und R^7 nicht beide gleichzeitig für ein Wasserstoffatom stehen oder nicht beide gleichzeitig für ein unsubstituiertes C_1 - C_5 -Alkyl stehen, oder dann, wenn einer der Reste R^6 und R^7 für ein Wasserstoffatom steht, der andere nicht für ein unsubstituiertes C_1 - C_5 -Alkyl oder $-CH_2CH_2OH$ steht;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der m für 1 steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der A für $NHC(O)$ steht.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in der Ar für eine Gruppe der Formel (II) oder (III) steht.

6. Verbindung nach Anspruch 5, in der Ar für eine Gruppe der Formel (II) steht.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, in der einer der Reste R^2 und R^3 für ein Halogenatom steht und der andere für ein Wasserstoffatom steht.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, in der n für 0 steht.

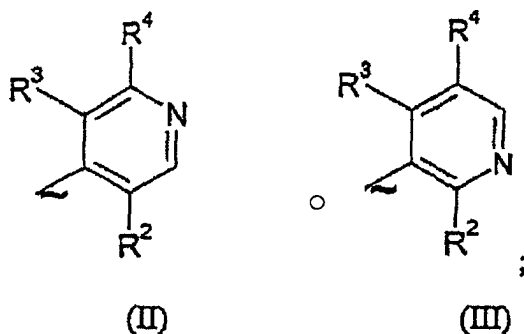
9. Verbindung nach Anspruch 1, in der

m für 1 steht;

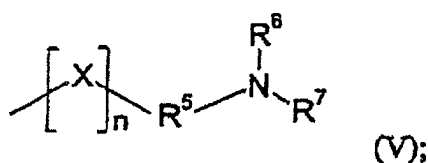
R^1 jeweils für ein Wasserstoffatom steht;

A für $NHC(O)$ steht;

Ar für eine Gruppe

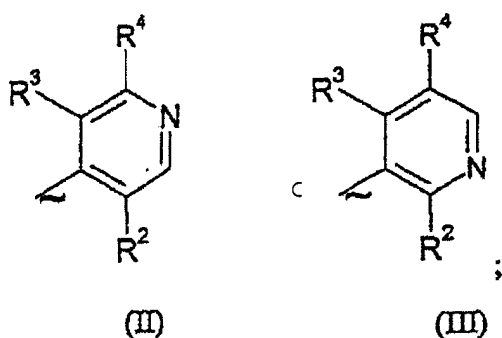


steht;
einer der Reste R^2 und R^3 für ein Halogenatom steht und der andere für ein Wasserstoffatom steht;
 R^4 für eine Gruppe

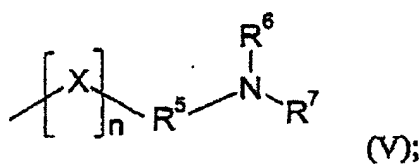


steht;
X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $>N-R^8$ -Gruppe steht;
n für 0 oder 1 steht;
 R^5 für eine gegebenenfalls durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte C_1 - C_3 -Alkylgruppe steht;
 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, C_1 - C_5 -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei unabhängig voneinander unter Hydroxyl und (Di)- C_1 - C_2 -alkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxylgruppe) ausgewählte Substituenten) oder C_6 -Cycloalkyl (gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxylgruppe) stehen und
 R^8 für ein Wasserstoffatom oder eine durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte C_2 -Alkylgruppe steht.

10. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der
m für 1 steht;
 R^1 jeweils für ein Wasserstoffatom steht;
A für $NHC(O)$ steht;
Ar für eine Gruppe



steht;
einer der Reste R^2 und R^3 für ein Halogenatom steht und der andere für ein Wasserstoffatom steht;
 R^4 für eine Gruppe



steht;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine >N-R⁸-Gruppe steht;

n für 0 oder 1 steht;

R⁵ für eine gegebenenfalls durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte C₂-C₃-Alkylgruppe steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxylgruppen substituierte C₁-C₅-Alkylgruppe stehen und

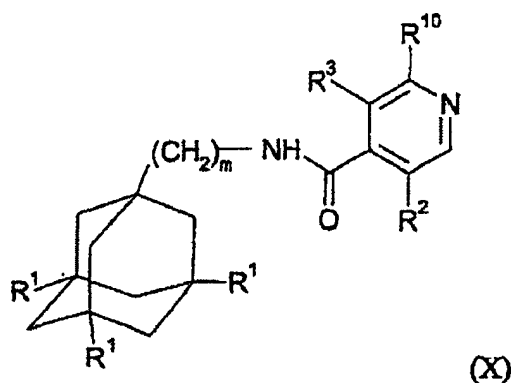
R⁸ für ein Wasserstoffatom oder eine durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte C₂-Alkylgruppe steht.

11. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt unter:

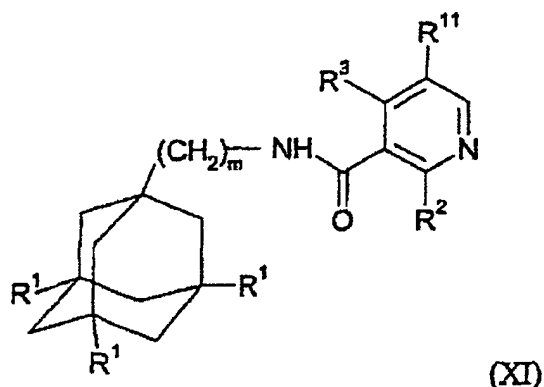
N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}nicotinamid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-{3-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}propyl}nicotinamid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-2-chlor-5-{3-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}propyl}nicotinamid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-2-(3-aminopropyl)-5-chlorisonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(ethylamino)propyl]isonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethyl}thio}isonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propyl}isonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}isonicotinamid-hydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(isopropylamino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2S)-2-hydroxypropyl]amino}propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]amino}propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]amino}propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(4-methylcyclohexyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino}propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2-(methylamino)ethyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(3-(methylamino)propyl]amino}propyl}isonicotinamid-bis(trifluoracetat),
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino}propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2-(diethylamino)ethyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-(3-[(2R)-2-hydroxypropyl]amino}propyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({3-[(methylamino)propyl]amino}methyl)isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino)methyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-({2-(methylamino)ethyl}amino)methyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]ethyl}isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-chlor-2-[3-(methylamino)propyl]isonicotinamid-dihydrochlorid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-5-brom-2-({2S)-2-hydroxy-3-(methylamino)propyl}oxy}isonicotinamid,
 N-(1-Adamantylmethyl)-2-({3-[bis(3-hydroxypropyl)amino]propyl}amino)-3-chlorisonicotinamid-dihydrochlorid
 und alle pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, bei dem man:

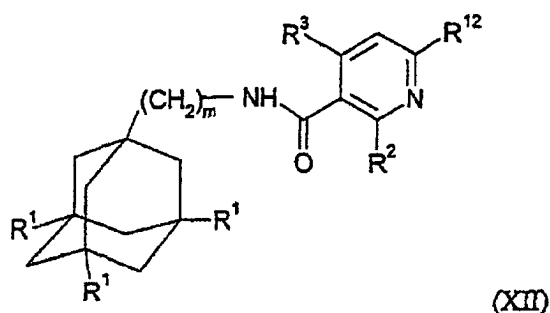
(i) wenn n für 0 steht und R⁵ für CH₂ steht, eine Verbindung der Formel



worin R^{10} für $-C(O)H$ oder $-CH_2L^1$ steht, L^1 für eine Abgangsgruppe steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel



worin R^{11} für $-C(O)H$ oder $-CH_2L^2$ steht, L^2 für eine Abgangsgruppe steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel



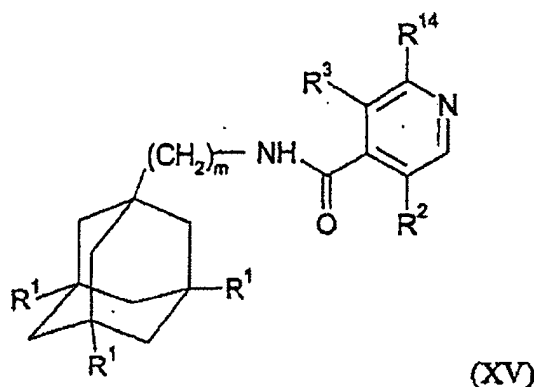
worin R^{12} für $-C(O)H$ oder $-CH_2L^3$ steht, L^3 für eine Abgangsgruppe steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (XIII), HNR^6R^7 , worin R^6 und R^7 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, und zwar unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung, wenn R^{10} , R^{11} oder R^{12} für $-C(O)H$ stehen, oder in Gegenwart einer geeigneten Base, wenn R^{10} , R^{11} oder R^{12} für $-CH_2L^1$, CH_2L^2 bzw. CH_2L^3 stehen; oder

(ii) wenn n für 0 steht, R^5 für $(CH_2)_2$ steht und R^6 und R^7 beide für Wasserstoff stehen, eine Verbindung der Formel (X) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition, worin R^{10} für $-CH_2L^1$ steht, oder eine Verbindung der Formel (XI) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition, worin R^{11} für $-CH_2L^2$ steht, oder eine Verbindung der Formel (XII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition, worin R^{12} für $-CH_2L^3$ steht, mit einem Alkalimetallcyanid umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion durchführt; oder

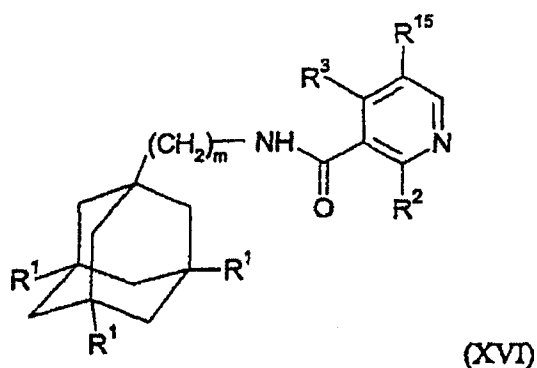
(iii) wenn n für 0 steht, R^5 für $(CH_2)_2$ steht und mindestens einer der Reste R^6 und R^7 von Wasserstoff verschieden ist, eine wie unter (ii) oben hergestellte Verbindung unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit mindestens einer Verbindung der Formel (XIV), $R^{13}C(O)H$, worin R^{13} für eine gegebenenfalls substituierte C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_3 - C_8 -Cycloalkylgruppe gemäß der unter Formel (I) für R^6 und R^7 angegebenen Definition steht, umsetzt; oder

(iv) wenn n für 0 steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) definiert substituierte C_3 - C_5 -Alkyl-

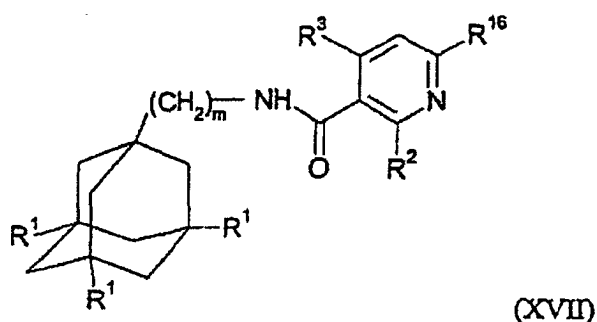
gruppe steht, eine Verbindung der Formel



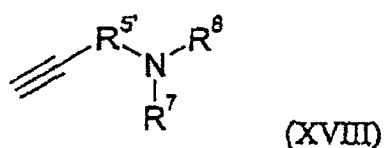
worin R^{14} für eine Abgangsgruppe steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen,
oder
eine Verbindung der Formel



worin R^{15} für eine Abgangsgruppe steht und m , A , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen,
oder
eine Verbindung der Formel

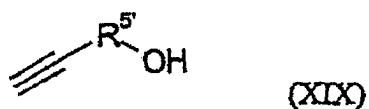


worin R^{16} für eine Abgangsgruppe steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen,
mit einer Verbindung der Formel



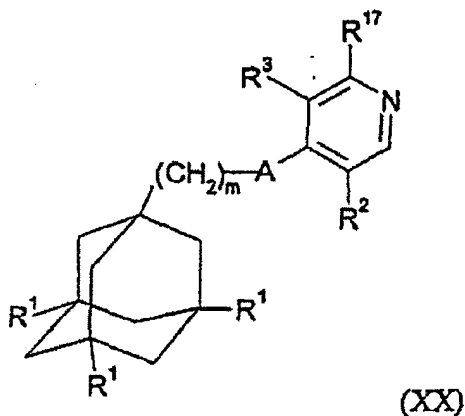
worin R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) für R^5 definiert substituierte C_1 - C_3 -Alkylgruppe steht und R^6 und R^7 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion durchführt; oder
(v) wenn n für 0 steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) definiert substituierte C_3 - C_5 -Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen De-

finition mit einer Verbindung der Formel

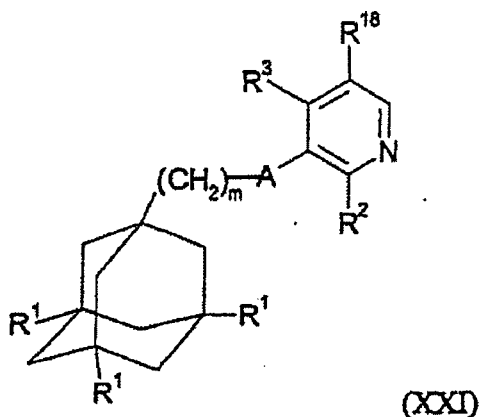


worin R^5 die unter Formel (XVIII) unter (iv) oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, danach eine Hydrierungsreaktion und danach eine Oxidationsreaktion durchführt und danach unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umsetzt; oder

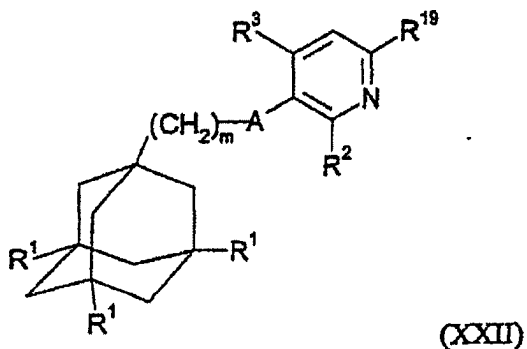
(vi) wenn n für 1 steht und x für Sauerstoff oder $>N-R^8$ steht, eine Verbindung der Formel



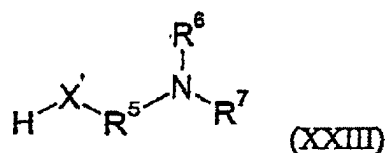
worin R^{17} für eine Abgangsgruppe steht und m, A, R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder
eine Verbindung der Formel



worin R^{18} für eine Abgangsgruppe steht und m, A, R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder
eine Verbindung der Formel

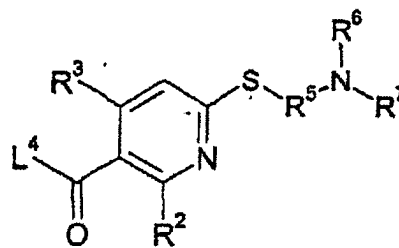
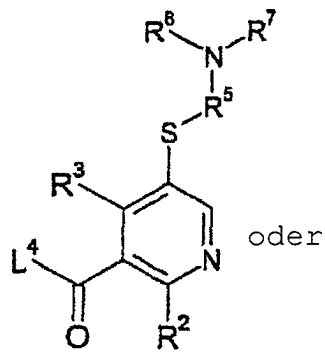
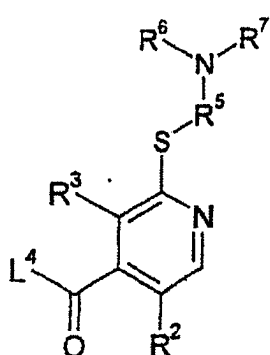


worin R^{19} für eine Abgangsgruppe steht und m, A, R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



worin X' für Sauerstoff oder >N-R⁸ steht und R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt; oder

(vii) wenn A für NHC(O) steht, n für 1 steht und x für Schwefel steht, eine Verbindung der Formel

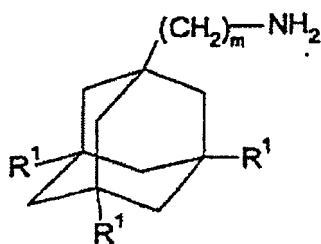


(XXIV)

(XXV)

(XXVI)

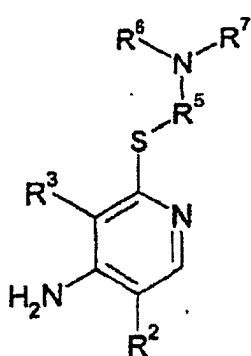
worin in jeder der Formeln (XXIV), (XXV) und (XXVI) L⁴ für eine Abgangsgruppe steht und R², R³, R⁵, R⁶ und R⁷ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



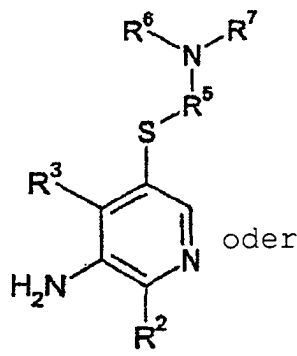
(XXVII)

worin m und R¹ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt; oder

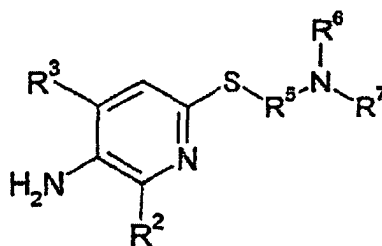
(viii) wenn A für C(O)NH steht, n für 1 steht und x für Schwefel steht, eine Verbindung der Formel



(XXVIII)

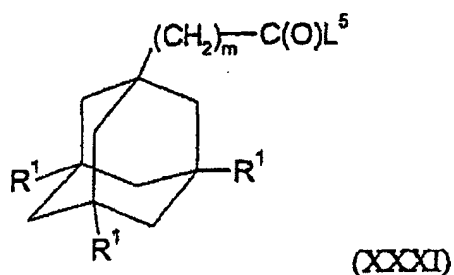


(XXIX)



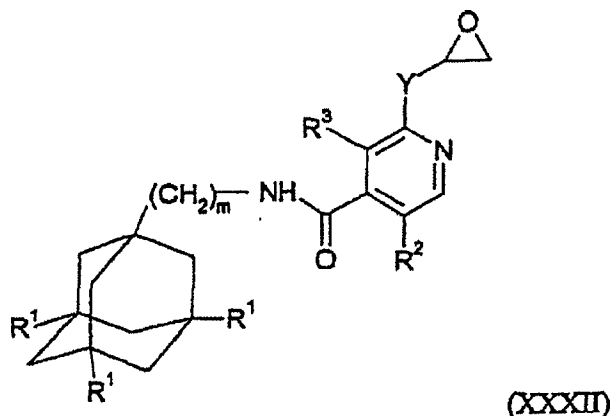
(XXX)

worin in jeder der Formeln (XXVIII), (XXIX) und (XXX) R², R³, R⁵, R⁶ und R⁷ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel

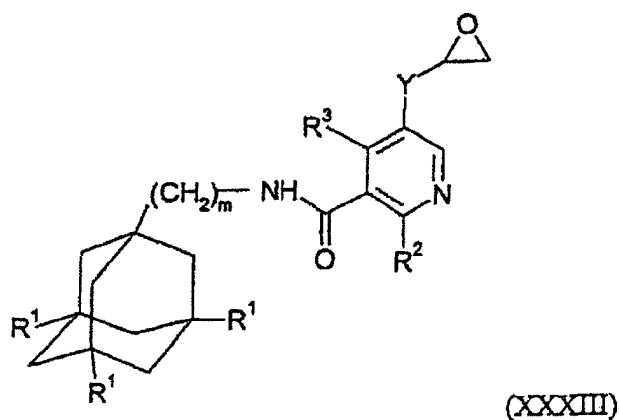


worin L^5 für eine Abgangsgruppe steht und m und R^1 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt; oder

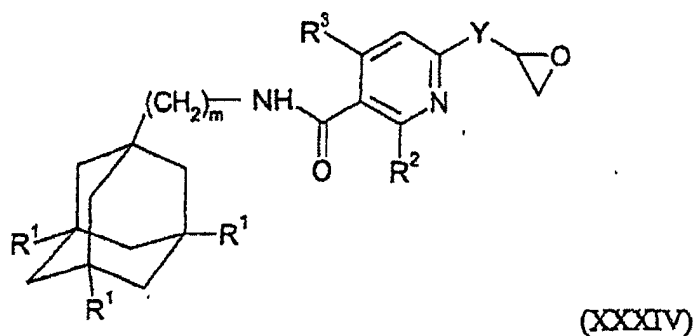
(ix) wenn n für 0 steht und R^5 für eine wie unter Formel (I) definiert substituierte C_2 - C_5 -Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel



oder eine Verbindung der Formel

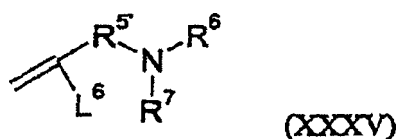


oder eine Verbindung der Formel



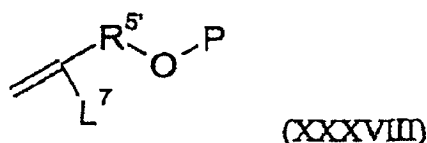
worin in jeder der Formeln (XXXII), (XXXIII) und (XXXIV) Y für eine Bindung oder C_1 - C_3 -Alkyl steht und m , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umgesetzt und danach gegebenenfalls mit einem C_1 - C_6 -Alkylierungsmittel oder mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt; oder

(x) wenn n für 0 steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) definiert substituierte C_3 - C_5 -Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition mit einer vorbehandelten Verbindung der Formel



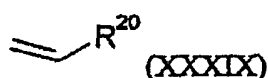
worin L^6 für ein Wasserstoffatom steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) für R^5 definiert substituierte C_1 - C_3 -Alkylgruppe steht und R^6 und R^7 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, wobei man die Verbindung der Formel (XXXV) mit einem Hydroborierungsmittel vorbehandelt; oder

(xi) wenn n für 0 steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) definiert substituierte C_3 - C_5 -Alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit einer vorbehandelten Verbindung der Formel



worin L^7 für ein Wasserstoffatom steht und R^5 für eine gegebenenfalls wie unter Formel (I) für R^5 definiert substituierte C_1 - C_3 -Alkylgruppe steht und P für eine geeignete Schutzgruppe steht, umsetzt, wobei man die Verbindung der Formel (XXXVIII) mit einem Hydroborierungsmittel vorbehandelt, danach die Schutzgruppe P in einer Entschützungsreaktion abspaltet, danach eine Oxidationsreaktion durchführt und danach unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umsetzt; oder

(xii) wenn n für 0 steht und R^5 für $(CH_2)_2$ steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit einer Verbindung der Formel



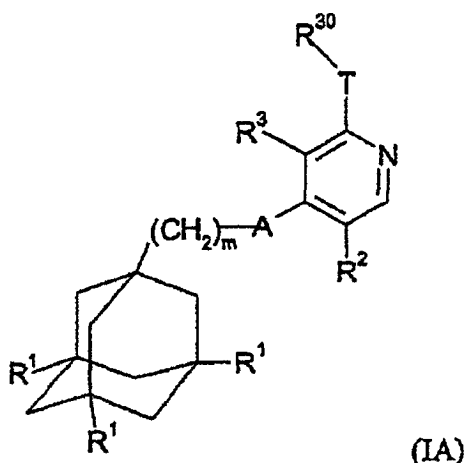
worin R^{20} für eine geeignete Abgangsgruppe steht, umsetzt und danach mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umsetzt; oder

(xiii) wenn n für 0 steht und R^5 für CH_2 steht, eine Verbindung der Formel (XV), (XVI) oder (XVII) gemäß der unter (iv) oben angegebenen Definition mit einer Verbindung der Formel (XXXIX) gemäß der unter (xii) oben angegebenen Definition umsetzt, danach eine Oxidationsreaktion durchführt und danach unter Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit einer Verbindung der Formel (XIII) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition umsetzt;

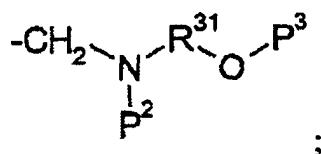
und gegebenenfalls nach (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii) oder (xiii):

- die erhaltene Verbindung in eine weitere Verbindung nach Anspruch 1 umwandelt und/oder
- ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung bildet.

13. Zwischenverbindung der Formel



worin T für $-C\equiv C-$ oder $-CH_2-CH_2-$ steht;
 R^{30} für $-CHO$, $-CH_2OP^1$ oder eine Gruppe der Formel



steht;

P^1 für ein Wasserstoffatom oder eine geeignete Schutzgruppe steht; P^2 für eine geeignete Schutzgruppe steht;

P^3 für eine geeignete Schutzgruppe steht;

R^{31} für eine C_1-C_6 -Alkylgruppe steht und

m, A, R^1 , R^2 und R^3 die in einem der Ansprüche 1 bis 10 angegebene Bedeutung besitzen.

14. Zwischenverbindung nach Anspruch 13, in der:

m für 1 steht;

A für $NHC(O)$ steht;

R^1 jeweils für ein Wasserstoffatom steht;

R^2 für ein Halogenatom steht und

R^3 für ein Wasserstoffatom steht.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

16. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 15, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 11 mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

17. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Verwendung bei der Therapie.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 11 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis.

19. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 11 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung einer obstruktiven Atemwegserkrankung.

20. Verwendung nach Anspruch 19, bei der es sich bei der obstruktiven Atemwegserkrankung um Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung handelt.

21. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 11 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von Osteoarthritis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen