



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 16 761 T2 2006.10.05

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 292 590 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 16 761.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE01/01257

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 938 903.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/094338

(86) PCT-Anmeldetag: 01.06.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 13.12.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.03.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 18.01.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 05.10.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 213/72 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

001373 07.06.2000 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(72) Erfinder:

ALCARAZ, AstraZeneca R & D Charnwood, Lilian,
Loughborough, Leics. LE11 5RH, GB; FURBER,
AstraZeneca R & D Charnwood, Mark,
Loughborough, Leics. LE11 5RH, GB

(54) Bezeichnung: ADAMANTANDERIVATE

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

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

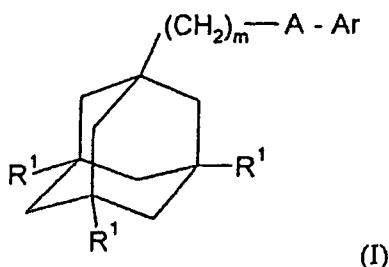
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Adamantanderivate, ein 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-1β (IL-1β) und Riesenzellenbildung (Makrophagen/Mikroglialzellen), 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. Die WO 99/29660 und WO 99/29661 betreffen Adamantanderivate, die P2X₇-Rezeptorantagonistenwirkung zeigen.

[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 allgemeinen Formel

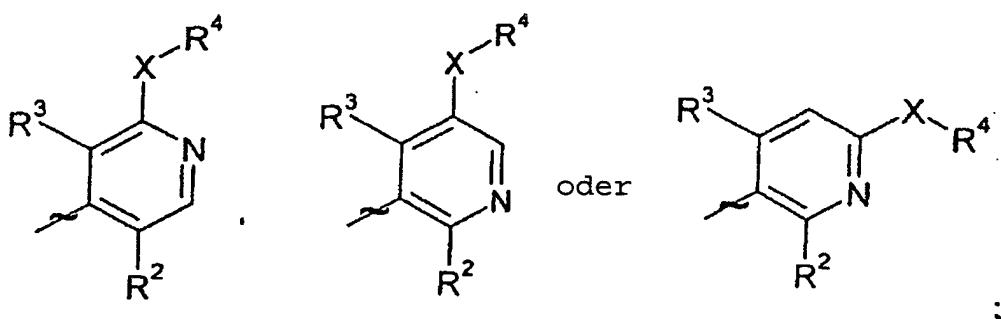


worin m für 1, 2 oder 3 und vorzugsweise 1 oder 2 steht;

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;

X für eine Bindung, ein Sauerstoffatom oder eine (CH₂)₁₋₆-, CH=-, (CH₂)₁₋₆-, O(CH₂)₁₋₆-, (CH₂)₂₋₆O-, O(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃-, (CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₃-, (CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃O-, NR⁵-, (CH₂)₁₋₆NR⁵-, NR⁵(CH₂)₁₋₆-, (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃-, O(CH₂)₂₋₆NR⁵-, O(CH₂)₂₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃-, (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃O-, NR⁵(CH₂)₂₋₆O- oder NR⁵(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃-Gruppe steht;

einer der Reste R² und R³ für Halogen, Cyano, Nitro oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht und der andere für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;

R⁴ entweder für ein 3- bis 9-gliedriges gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem, das ein oder zwei Stickstoffatome und gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Fluoratomen, Hydroxyl, Carboxyl, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, -NR⁶R⁷, -(CH₂)_rNR⁶R⁷ und -CONR⁶R⁷ ausgewählte Substituenten substituiert ist, oder für ein 3- bis 8-gliedriges gesättigtes carbocyclisches Ringsystem, das durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter -NR⁶R⁷, -(CH₂)_rNR⁶R⁷ und -CONR⁶R⁷ ausgewählte Substituenten substituiert ist und

gegebenenfalls weiterhin durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Fluoratomen, Hydroxyl und C₁-C₆-Alkyl ausgewählte Substituenten substituiert ist;

r für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht;

R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl- oder C₃-C₈-Cycloalkylgruppe steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Hydroxyalkyl- oder C₃-C₈-Cycloalkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

mit den Maßgaben, daß

- (a) X nicht für eine Bindung steht, wenn A für C(O)NH steht und R⁴ für ein unsubstituiertes 3- bis 8-gliedriges gesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem mit einem Stickstoffatom steht,
- (b) R⁴ nicht für eine unsubstituierte Imidazolylgruppe, unsubstituierte Morphinylgruppe, unsubstituierte Pipеридинylgruppe oder unsubstituierte Pyrrolidinylgruppe steht, wenn A für C(O)NH steht und X für eine (CH₂)₁₋₆- oder O(CH₂)₁₋₆-Gruppe steht,
- (c) X nicht für eine Bindung steht, wenn A für NHC(O) steht und R⁴ für ein unsubstituiertes 3- bis 8-gliedriges gesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem mit einem Stickstoffatom steht,
- (d) R⁴ nicht für eine unsubstituierte 1-Piperidinylgruppe oder unsubstituierte 1-Pyrrolidinylgruppe steht, wenn A für NHC(O) steht und X für O(CH₂)₁₋₆ oder NH(CH₂)₁₋₆ steht, und
- (e) R⁴ nicht für eine Imidazolylgruppe steht, wenn A für NHC(O) steht und X für O(CH₂)₂₋₃NH(CH₂)₂ steht;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

[0005] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung 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, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl und Hexyl. Wenn einer der Reste R² und R³ für gegebenenfalls durch mindestens ein C₃₋₆-Cycloalkyl substituiertes C₁₋₆-Alkyl/C₁₋₆-Alkoxy steht, versteht es sich, daß der Alkyl- und/oder Cycloalkylteil gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert sein kann. In bezug auf R⁴ kann ein 3- bis 9-gliedriges gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem, das ein oder zwei Stickstoffatome und gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthält, ein monocyclisches oder bicyclisches Ringsystem sein. Ebenfalls in bezug auf R⁴ kann ein 3- bis 8-gliedriges gesättigtes carbocyclisches Ringsystem ein monocyclisches oder bicyclisches Ringsystem sein. Wenn R⁶ oder R⁷ für C₂₋₆-Hydroxyalkyl im Substituenten -NR⁶R⁷, -(CH₂)_nNR⁶R⁷ oder -CONR⁶R⁷ steht, versteht es sich, daß die Hydroxylgruppe nicht an das gleiche Kohlenstoffatom gebunden ist wie das Stickstoffatom. Wenn R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, ist der erhaltene Ring monocyclisch. Ein Hydroxyalkylsubstituent kann eine oder mehrere Hydroxylgruppen enthalten, enthält aber vorzugsweise eine Hydroxylgruppe.

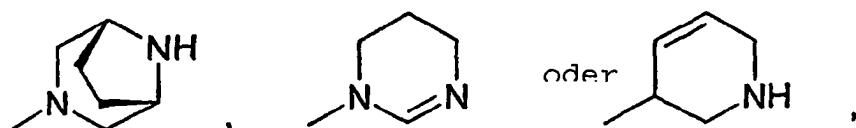
[0006] Vorzugsweise steht X für eine Bindung, ein Sauerstoffatom oder eine O(CH₂)₁₋₆-, NR⁵- oder NR⁵(CH₂)₁₋₆-Gruppe.

[0007] Einer der Reste R² und R³ steht für Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod), Cyano, Nitro oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere (z.B. 1, 2, 3 oder 4) Fluoratome substituiertes C₁₋₆-Alkyl, vorzugsweise C₁₋₄-Alkyl, und der andere steht für ein Wasserstoff- oder Halogenatom (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod).

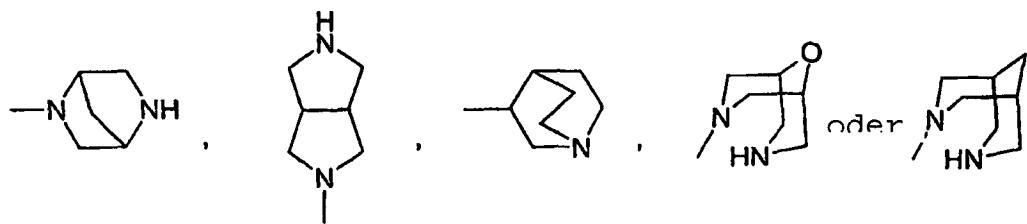
[0008] Vorzugsweise steht einer der Reste R² und R³ für ein Halogenatom (insbesondere Chlor) und der andere für ein Wasserstoffatom.

[0009] R⁴ kann für ein 3- bis 9-gliedriges gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem, das ein oder zwei Stickstoffatome und gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere (z.B. 1, 2, 3 oder 4) unabhängig voneinander unter Fluoratomen, Hydroxyl, Carboxyl, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, vorzugsweise C₁-C₄-Hydroxyalkyl, -NR⁶R⁷, -(CH₂)_nNR⁶R⁷ und -CONR⁶R⁷ ausgewählte Substituenten substituiert ist, stehen.

[0010] Bei dem 3- bis 9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen heterocyclischen Ringsystem in der Gruppe R⁴ kann es sich um ein monocyclisches Ringsystem, wie Pyrrolidinyl (z.B. 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidinyl oder 3-Pyrrolidinyl), Piperidinyl (z.B. 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl oder 4-Piperidinyl), 4-Piperiden-3-yl, Piperazinyl (z.B. 1-Piperazinyl), Homopiperazinyl,



oder ein bicyclisches Ringsystem, wie

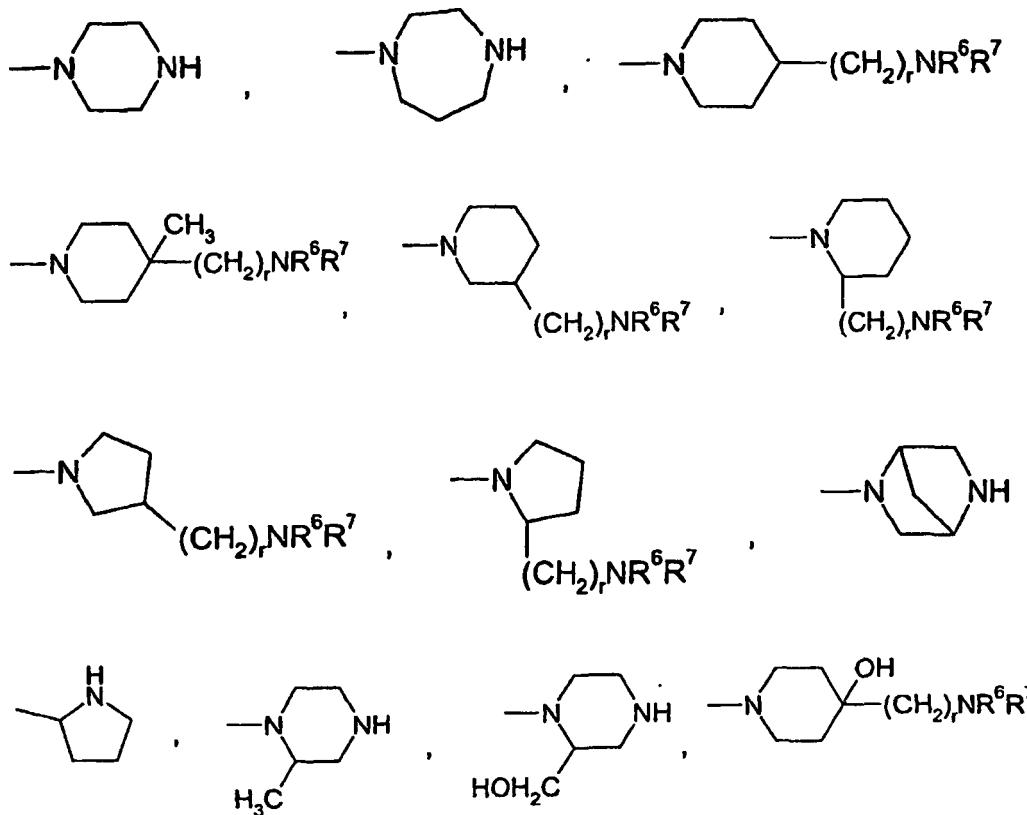


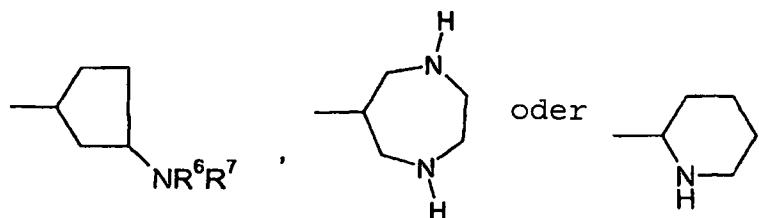
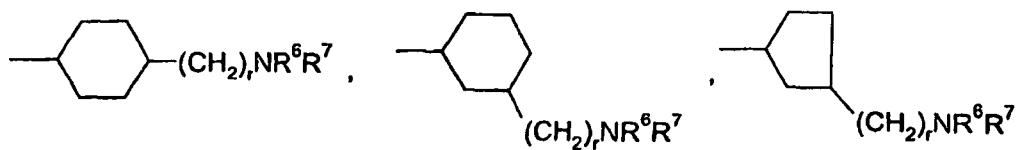
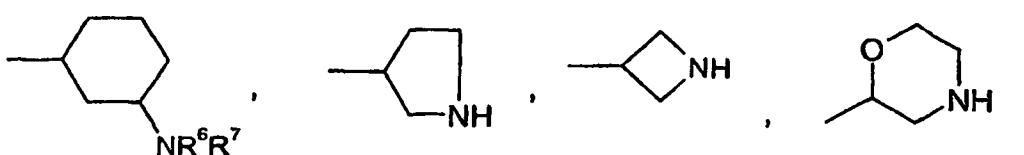
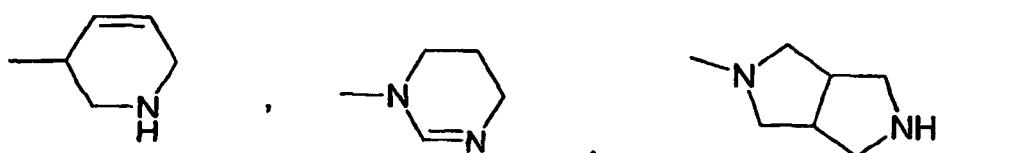
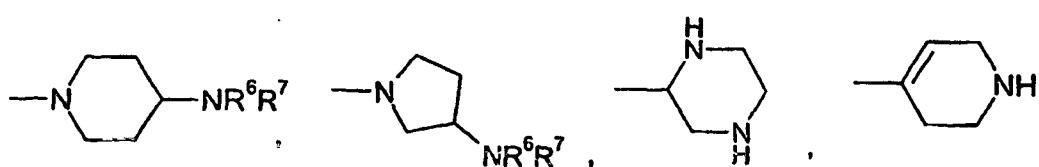
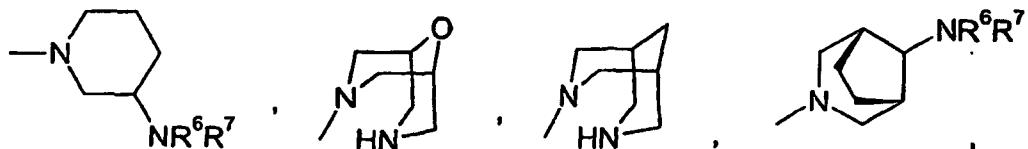
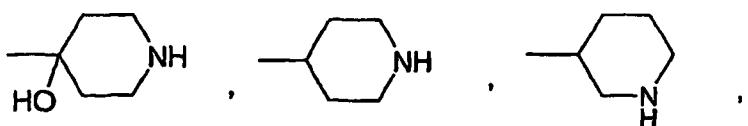
handeln.

[0011] Alternativ dazu kann R⁴ für ein 3- bis 8-gliedriges gesättigtes carbocyclisches Ringsystem, das durch ein oder mehrere (z.B. 1, 2 oder 3) unabhängig voneinander unter -NR⁶R⁷, -(CH₂)_rNR⁶R⁷ und -CONR⁶R⁷ ausgewählte Substituenten substituiert ist und gegebenenfalls weiterhin durch einen oder mehrere (z.B. 1, 2, 3 oder 4) unabhängig voneinander unter Fluoratomen, Hydroxyl und C₁₋₆-Alkyl, vorzugsweise C_{1-C₄}-Alkyl, ausgewählte Substituenten substituiert ist, stehen.

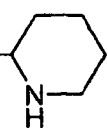
[0012] Bei dem 3- bis 8-gliedrigen gesättigten carbocyclischen Ring in der Gruppe R⁴ handelt es sich vorzugsweise um ein monocyclisches Ringsystem, wie einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring.

[0013] Als Beispiele für Gruppen R⁴ seien im einzelnen genannt:

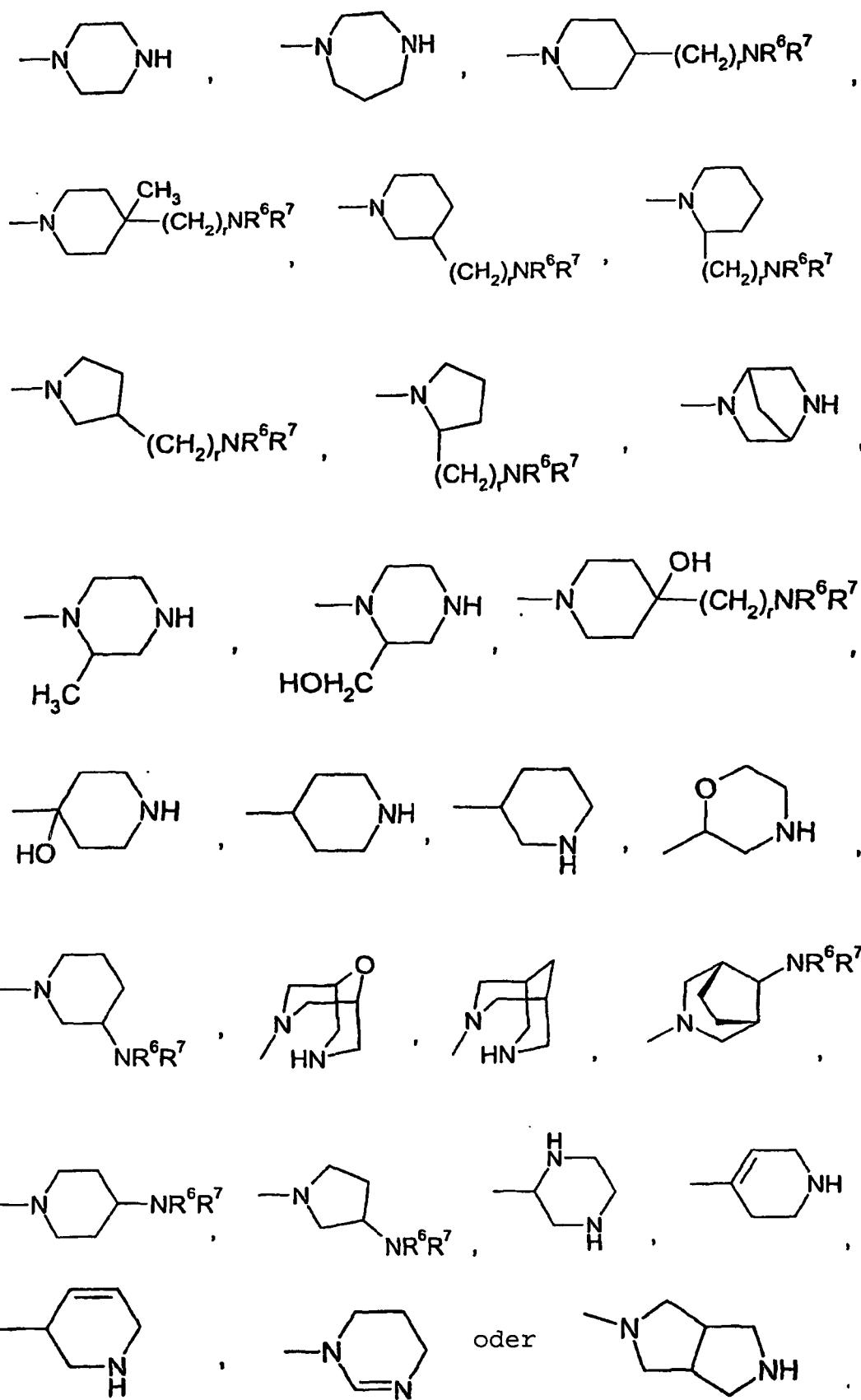




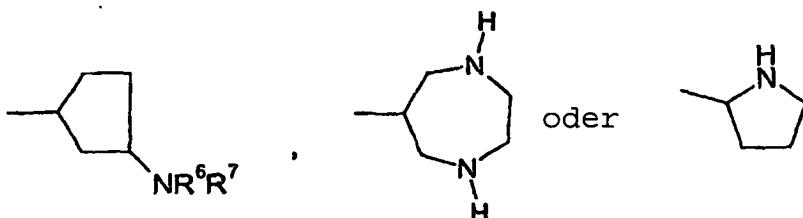
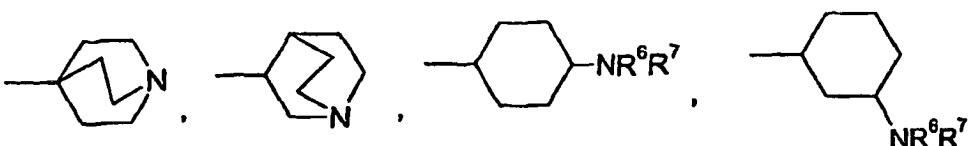
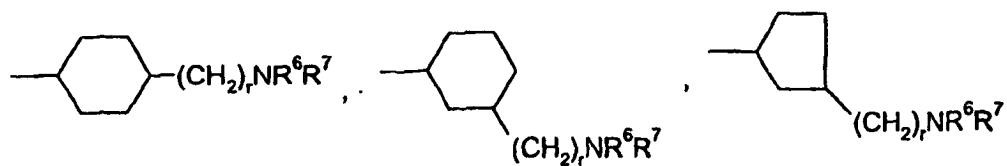
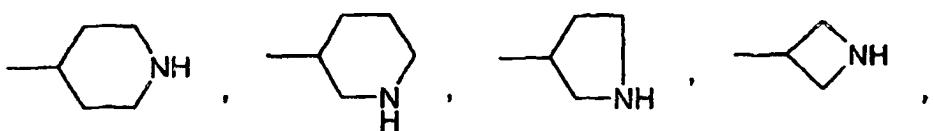
oder



[0014] Wenn X für eine Bindung oder eine (CH₂)₁₋₆- , O(CH₂)₂₋₆- , O(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₂₋₃- , (CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃- NR⁵(CH₂)₂₋₆- (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃- , O(CH₂)₂₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃- oder NR⁵(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₂₋₃-Gruppe steht, steht R⁴ vorzugsweise für eine Gruppe:



[0015] Wenn X für ein Sauerstoffatom oder eine CH₂- (CH₂)₁₋₆O-, OCH₂-⁻, O(CH₂)₂₋₆O-, O(CH₂)₂₋₃OCH₂-⁻, (CH₂)₁₋₃OCH₂-⁻, (CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃O-, NR⁵-⁻, (CH₂)₁₋₆NR⁵-⁻, O(CH₂)₂₋₆NR⁵-⁻, NR⁵_{CH2}-⁻, (CH₂)₁₋₃NR⁵CH₂-⁻, O(CH₂)₂₋₃N^RCH₂-⁻, (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃O-, NR⁵(CH₂)₂₋₆O- oder NR⁵(CH₂)₂₋₃OCH₂-Gruppe steht, steht R⁴ vorzugsweise für eine Gruppe:



R^5 steht für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkylgruppe (z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl) oder C_3 - C_8 -Cycloalkylgruppe, vorzugsweise C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe (z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl). R^5 steht insbesondere für ein Wasserstoffatom.

[0016] R^6 und R^7 stehen jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkylgruppe (z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl), C_2 - C_6 -Hydroxyalkylgruppe (z.B. Hydroxymethyl oder Hydroxyethyl) oder C_3 - C_8 -Cycloalkylgruppe, vorzugsweise C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe (z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl) oder bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen und vorzugsweise 3- bis 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, wie einen Pyrrolinyl- oder Piperidinylring.

[0017] In dem Substituenten $-NR^6R^7$ ist besonders bevorzugt, daß R^6 und R^7 beide für ein Wasserstoffatom stehen.

[0018] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind u.a.:

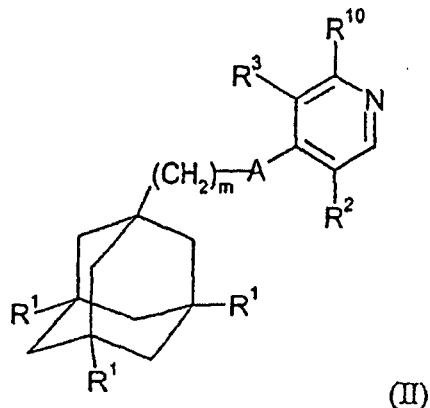
5-Chlor-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-([1,4]-diazepan-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-piperidinylloxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-piperidinylmethoxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(3-piperidinylmethoxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 3-Chlor-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 3-Chlor-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochlor-

ridsalz oder

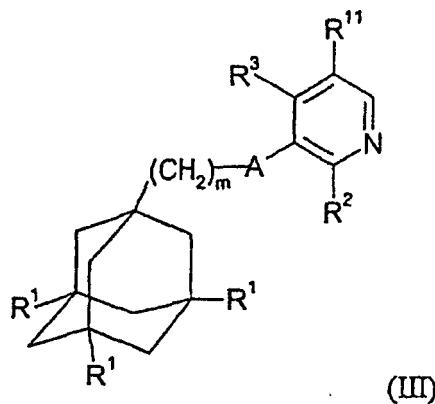
3-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz.

[0019] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition, bei dem man:

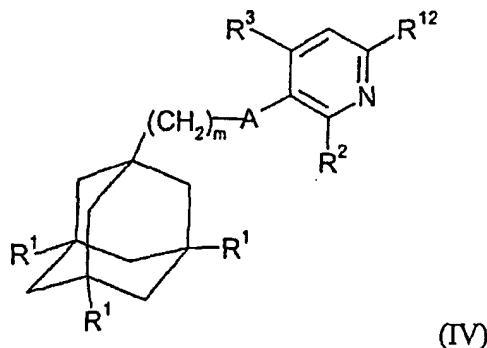
(i) wenn X für ein Sauerstoffatom oder eine O(CH₂)₁₋₆-O-, O(CH₂)₂₋₆O-, O(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃-O-, O(CH₂)₂₋₆NR⁵- oder O(CH₂)₂₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃-Gruppe steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R¹⁰ für eine Abgangsgruppe (z.B. ein Chloratomin) steht und m, A, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder
eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R¹¹ für eine Abgangsgruppe (z.B. ein Chloratomin) steht und m, A, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder
eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R¹² für eine Abgangsgruppe (z.B. ein Chloratomin) steht und m, A, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer Base (z.B. Natriumhydrid) oder in Gegenwart einer Kombination von einem Palladiumkatalysator (z.B. Palladiumacetat), einem Phosphinliganden (z.B. BI-NAP) und einer Base (z.B. Cäsiumcarbonat) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R⁴-Y-OH

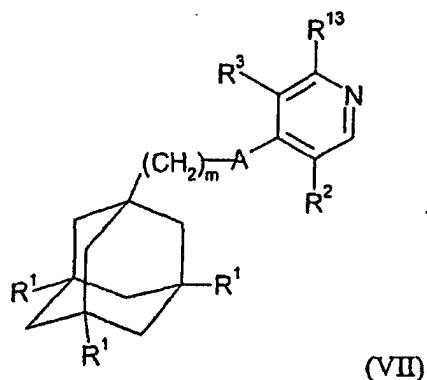
(V)

worin Y für eine Bindung oder eine $(\text{CH}_2)_{1-6}$ -, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-6}$ -, $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}$ -, $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-6}$ - oder $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-3}$ -Gruppe steht und R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt; oder (ii) wenn X für eine Bindung oder eine NR^5 -, $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{1-6}$ -, $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-6}$ O- oder $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (II), (III) oder (IV) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition gegebenenfalls in Gegenwart eines Palladiumkatalysators (z.B. Palladiumacetat), eines Phosphinliganden (z.B. BINAP) und einer Base (z.B. Cäsiumcarbonat) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

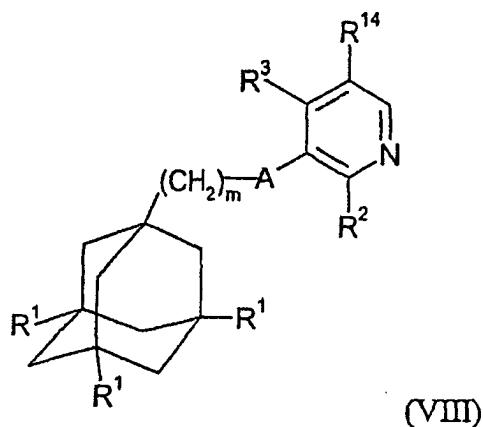
$\text{R}^4\text{-Z}$ (VI)

worin Z für ein Wasserstoffatom oder eine NHR^5 -, $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NHR}^5$ -, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^5$ oder $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHR}^5$ -Gruppe steht und R^4 und R^5 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt; oder

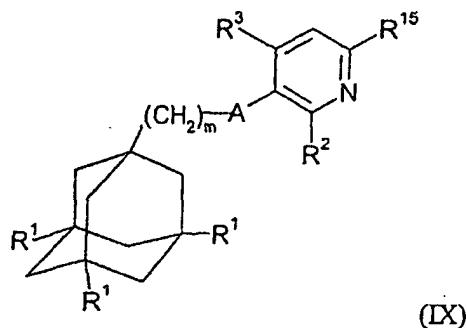
(iii) wenn X für eine CH_2 -Gruppe steht, R^4 für ein gegebenenfalls substituiertes 3- bis 9-gliedriges gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem gemäß der unter Formel (I) angegebenen Definition steht und R^4 über ein Stickstoffatom mit X verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^{13} für eine $-\text{CH}_2\text{L}^1$ -Gruppe steht, L^1 für eine Abgangsgruppe (z.B. ein Halogenatom) steht und m, A, R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^{14} für eine $-\text{CH}_2\text{L}^2$ -Gruppe steht, L^2 für eine Abgangsgruppe (z.B. ein Halogenatom) steht und m, A, R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^{15} für eine $-CH_2L^3$ -Gruppe steht, L^3 für eine Abgangsgruppe (z.B. ein Halogenatom) steht und m , A , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer Base (z.B. Diisopropylethylamin) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$R^4\text{-H}$ (X)

worin R^4 für einen gegebenenfalls substituiertes 3- bis 9-gliedriges gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem gemäß der unter Formel (I) für R^4 angegebenen Definition steht, umsetzt; oder

(iv) wenn X für eine CH_2O -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition in Gegenwart einer Base (z.B. Natriumhydrid) oder in Gegenwart eines Metallsalzes (z.B. Silbertrifluormethansulfonat) mit einer Verbindung der Formel (V) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition, worin Y für eine Bindung steht, umsetzt; oder

(v) wenn X für eine CH_2NR^5 -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit einer Verbindung der Formel (VI) gemäß der unter (ii) oben angegebenen Definition, worin Z für eine NHR^5 -Gruppe steht, umsetzt; oder

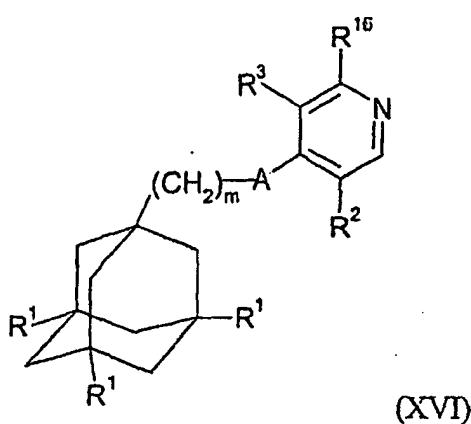
(vi) wenn X für eine $CH=$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit Trimethylphosphit und dann in Gegenwart einer Base (z.B. Lithiumdiisopropylamid) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI), $R^4=O$, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt; oder

(vii) wenn X für eine $(CH_2)_{2-6}$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit Trimethylphosphit und dann in Gegenwart einer Base (z.B. Lithiumdiisopropylamid) entweder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII), $R_4\text{CHO}$, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIII), $R^4(CH_2)_{1-4}\text{CHO}$, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion (z.B. mit einem Platinoxidkatalysator) durchführt; oder

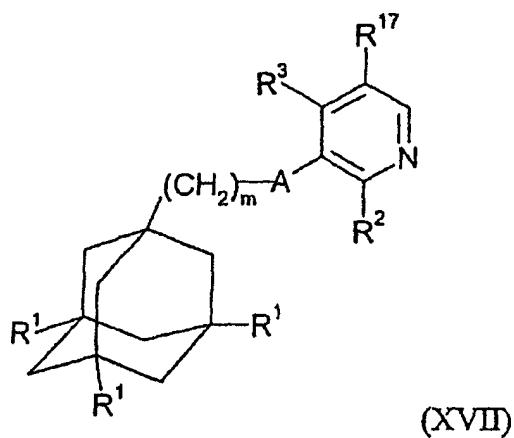
(viii) wenn X für eine $(CH_2)_{2-6}O$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit Trimethylphosphit und dann in Gegenwart einer Base (z.B. Lithiumdiisopropylamid) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV), $R^4O(CH_2)_{1-4}\text{CHO}$, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion (z.B. mit einem Platinoxidkatalysator) durchführt; oder

(ix) wenn X für eine $(CH_2)_{2-6}NR^5$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit Trimethylphosphit und dann in Gegenwart einer Base (z.B. Lithiumdiisopropylamid) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV), $R^4NR^5(CH_2)_{1-4}\text{CHO}$, worin R^4 und R^5 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion (z.B. mit einem Platinoxidkatalysator) durchführt; oder

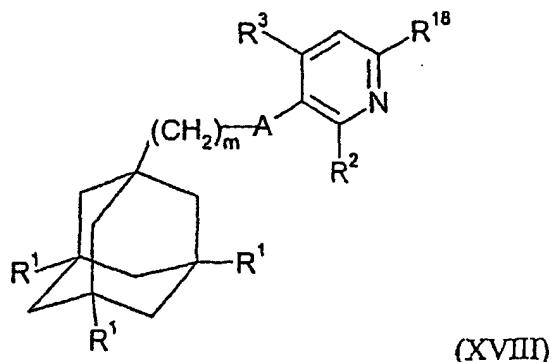
(x) wenn X für eine $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}$ - oder $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}O$ -Gruppe steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^{16} für eine $-(CH_2)_{1-3}L^4$ -Gruppe steht, L^4 für eine Abgangsgruppe (z.B. Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat) steht und m , A , R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel



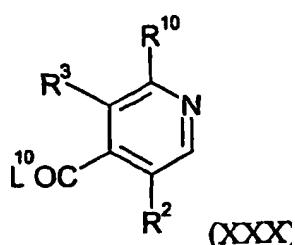
worin R¹⁷ für eine -(CH₂)₁₋₃L⁵-Gruppe steht, L⁵ für eine Abgangsgruppe (z.B. Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat) steht und m, A, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel



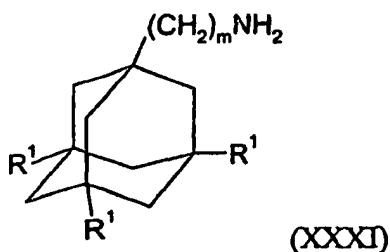
worin R¹⁸ für eine -(CH₂)₁₋₃L⁶-Gruppe steht, L⁶ für eine Abgangsgruppe (z.B. Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat) steht und m, A, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer Base (z.B. Natriumhydrid) mit einer Verbindung der Formel (V) der unter (i) oben angegebenen Definition, worin Y für eine (CH₂)₁₋₃- oder O(CH₂)₂₋₃-Gruppe steht, umsetzt; oder (xi) wenn X für eine (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃- oder (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃O-Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (XVI), (XVII) oder (XVIII) gemäß der unter (x) oben angegebenen Definition mit einer Verbindung der Formel (VI) gemäß der unter (ii) oben angegebenen Definition, worin Z für eine (CH₂)₁₋₃NHR⁵- oder O(CH₂)₂₋₃NHR⁵-Gruppe steht, umsetzt; und gegebenenfalls nach (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x) oder (xi) die Verbindung der Formel (I) in eine weitere Verbindung der Formel (I) umwandelt und gewünschtenfalls ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung der Formel (I) bildet.

[0020] Die erfindungsgemäßen Verfahren können zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, z.B. einem organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Dichlorethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Xylool oder Dimethylformamid, bei einer Temperatur z.B. im Bereich von 0 bis 200°C, vorzugsweise im Bereich von 0 bis 150°C, durchgeführt werden.

[0021] Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin A für NHC(O) steht, kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel



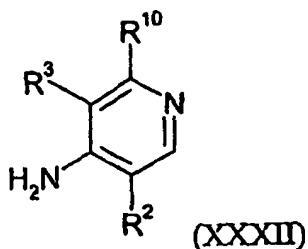
worin L¹⁰ für eine Abgangsgruppe (z.B. eine Hydroxyl- oder Chlorid-Abgangsgruppe) steht und R², R³ und R¹⁰ die unter Formel (II) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verwendung der allgemeinen Formel



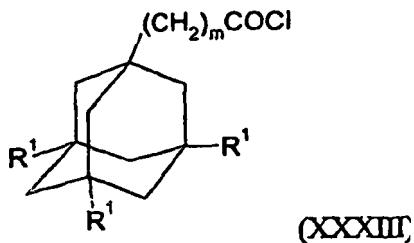
worin m und R¹ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kupplungsmittels (z.B. 1,1'-Carbonyldiimidazol) umsetzen.

[0022] Verbindungen der Formeln (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (XVI), (XVII) und (XVIII), worin A für NHC(O) steht, sind in Analogie zu den Verbindungen der Formel (II) zugänglich.

[0023] Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin A für C(O)NH steht, kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R², R³ und R¹⁰ die unter Formel (II) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin m und R¹ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base (z.B. Diisopropylethylamin) umsetzen.

[0024] Verbindungen der Formel (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (XVI), (XVII) und (XVIII), worin A für C(O)NH steht, sind in Analogie zu den Verbindungen der Formel (II) zugänglich.

[0025] Verbindungen der Formeln (V), (VI), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XXX), (XXXI), (XXXII) und (XXXIII) sind im Handel erhältlich, in der Literatur gut bekannt oder nach bekannten Methoden leicht zugänglich.

[0026] 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 R² und R³ für eine Nitrogruppe steht, durch Reduktion mit Eisenpulver und Ammoniumchlorid in Ethanol/Wasser unter Rückflußbedingungen in Verbindungen der Formel (I), worin einer der Reste R² und R³ für eine Aminogruppe steht, umwandeln. Letztere Verbindungen können wiederum durch Diazotierung (z.B. mit Natriumnitrit) und Umsetzung mit Kupferchlorid in Verbindungen der Formel (I), worin einer der Reste R² und R³ für ein Halogenatom, z.B. Chlor, steht, umgewandelt werden. Verbindungen der Formel (I), worin R⁶ oder R⁷ für ein Wasserstoffatom steht, können nach chemischen Standardmethoden in Verbindungen der Formel (I), worin R⁶ oder R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Hydroxyalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring steht, umgewandelt werden.

[0027] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, müssen bei den erfindungsgemäßen Verfahren bestimmte funktionelle Gruppen, wie Hydroxyl- oder Aminogruppen, in den Ausgangsreagenzien oder Zwischenverbindungen möglicherweise durch Schutzgruppen geschützt werden. Somit kann die Herstellung der Verbindun-

gen der Formel (I) in einer bestimmten Stufe die Abspaltung einer oder mehrerer Schutzgruppen umfassen.

[0028] 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.

[0029] 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.

[0030] 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.

[0031] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insofern vorteilhaft, als sie pharmakologisch wirksam sind. Sie sind daher als Pharmazeutika zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Psoriasis, allergischer Dermatitis, Asthma, chronisch- obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Hyperreakтивität der Atemwege, septischem Schock, Glomerulonephritis, Reizkolon, Crohn-Krankheit, Colitis Ulcerosa, Atherosklerose, Wachstum- und Metastasenmalignazellen, Myoblastenleukämie, Diabetes, neurodegenerativen Krankheiten, Alzheimer-Krankheit, Meningitis, Osteoporose, Brandverletzungen, ischämischer Herzkrankheit, Schlaganfall, peripherer Gefäßkrankheit und Krampfadern indiziert.

[0032] 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.

[0033] 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.

[0034] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, sofern nicht anders vermerkt. Der Begriff „therapeutisch“ ist entsprechend aufzufassen.

[0035] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei einem Verfahren zur Erzielung von Immunsuppression (z.B. bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis, Reizkolon, Atherosklerose 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.

[0036] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Behandlung einer obstruktiven Atemwegserkrankung (z.B. Asthma oder COPD), 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.

[0037] 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.

[0038] 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.

[0039] 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.

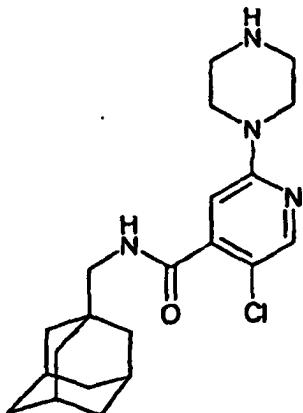
[0040] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

[0041] 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.

[0042] Die vorliegende Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

5-Chlor-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz



a) 2,5-Dichlor-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid

[0043] Eine gerührte Suspension von 2,5-Dichlorpyridin-4-carbonsäure (1,53 g WO 96/33975) in Dichlormethan (20 ml) und Dimethylformamid (0,02 ml) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit Oxalylchlorid (3 ml) versetzt. Nach vollständiger Auflösung wurde die Mischung noch 1 Stunde gerührt und dann im Vakuum aufkonzentriert. Die Verbindung wurde wieder in Dichlormethan gelöst und langsam zu einer Lösung von Adamantylmethylamin in Dichlormethan (20 ml) und Diisopropylethylamin (2 ml) gegeben. Dann wurde die Mischung zwischen gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan verteilt, wonach die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Durch Aufkonzentrieren im Vakuum und Kristallisation (Diethylether/Isohexan) wurde die Untertitelverbindung in Form von farblosen Kristallen (1,62 g) erhalten.

MS (APCI +ve) 339,1038 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,59 (1H, t); 8,58 (1H, s); 7,65 (1H, s); 2,94 (2H, d); 1,94 (3H, bs); 1,7–1,57 (6H, m); 1,51 (6H, s).

b) 5-Chlor-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz

[0044] Eine Lösung von 2,5-Dichlor-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid (0,30 g, Beispiel 1a) und 1-t-Butoxycarbonylpiperazin (0,344 g) in Dimethylsulfoxid (3 ml) wurde 40 min auf 160°C erhitzt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und zwischen gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan verteilt, wonach die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Durch Aufkonzentrieren in Vakuum und Chromatographie an Siliciumoxid wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Dieser wurde in Methanol gelöst und mit 4M HCl in Dioxan (4 ml) behandelt. Nach vollständiger Entschützung wurde die Lösung im Vakuum teilweise aufkonzentriert und dann unter schnellem Röhren langsam mit Diethylether

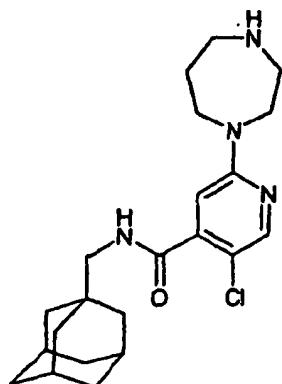
verdünnt. Der erhaltene weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet, was die Titelverbindung (0,195 g) ergab.

MS (APCI +ve) 389,2110 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,43 (2H, s); 8,43 (1H, t); 8,20 (1H, s); 6,93 (1H, s); 3,77 (4H, m); 3,13 (4H, s, br); 2,93 (2H, d); 1,94 (3H, bs); 1,75–1,55 (6H, m); 1,52 (6H, s).

Beispiel 2

5-Chlor-2-([1,4]-diazepan-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz



[0045] Eine Lösung von 2,5-Dichlor-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid (0,50 g, Beispiel 1a) und 1-t-Butoxycarbonylhomopiperazin (0,76 g) in Dimethylsulfoxid (5 ml) wurde 24 Stunden auf 100–120°C erhitzt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und zwischen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan verteilt, wonach die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Durch Aufkonzentrieren im Vakuum und Chromatographie an Siliciumoxid wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Dieser wurde in Methanol (10 ml) gelöst und mit 4M HCl in Dioxan (2 ml) behandelt. Nach vollständiger Entschützung (14 Stunden) wurde die Lösung im Vakuum teilweise aufkonzentriert und dann bei schnellem Rühren langsam mit Diethylether verdünnt. Der erhaltene weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet, was die Titelverbindung (0,51 g) ergab.

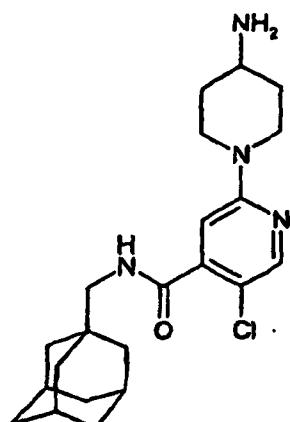
MS (APCI +ve) 403,2256 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,23 (2H, s); 8,40 (1H, t); 8,14 (1H, s); 6,72 (1H, s); 3,92 (2H, m); 3,67 (2H, t); 3,19 (2H, m); 3,10 (2H, m); 2,93 (2H, d); 2,09 (2H, m); 1,94 (3H, m); 1,75–1,5 (6H, m); 1,52 (6H, s).

[0046] In Analogie zu Beispiel 1b und Beispiel 2 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt

Beispiel 3

5-Chlor-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz



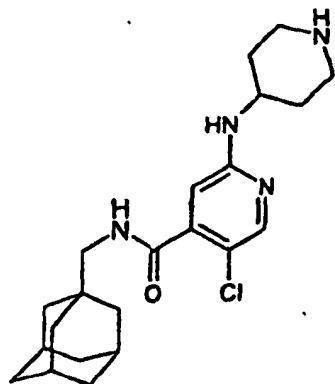
MS (APCI +ve) 403,2256 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,23 (2H, s); 8,40 (1H, t); 8,14 (1H, s); 6,72 (1H, s); 3,92 (2H, m); 3,67 (2H, t); 3,19 (3H,

m); 3,10 (2H, m); 2,93 (2H, d); 2,09 (2H, m); 1,94 (3H, m); 1,75–1,5 (6H, m); 1,52 (6H, s).

Beispiel 4

5-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz

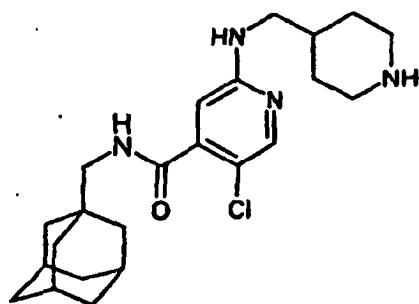


MS (APCI +ve) 403,2256 (M + H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,23 (2H, s); 8,40 (1H, t); 8,14 (1H, s); 6,72 (1H, s); 3,92 (2H, m); 3,67 (2H, t); 3,19 (2H, m); 3,10 (2H, m); 2,93 (2H, d); 2,09 (2H, m); 1,94 (3H, m); 1,75–1,5 (6H, m); 1,52 (6H, s).

Beispiel 5

5-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz

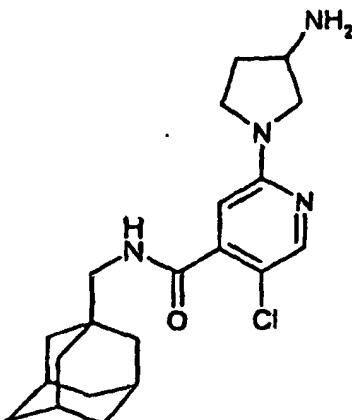


MS (APCI +ve) 417,2423 (M + H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,82 (1H, m); 8,54 (1H, m); 8,42 (1H, t); 8,01 (1H, s); 6,59 (1H, s); 3,27–3,17 (4H, m); 2,90 (2H, d); 2,81 (2H, m); 1,94 (3H, m); 1,83 (3H, m); 1,70–1,5 (6H, m); 1,50 (6H, s); 1,34 (2H, m).

Beispiel 6

5-Chlor-2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz

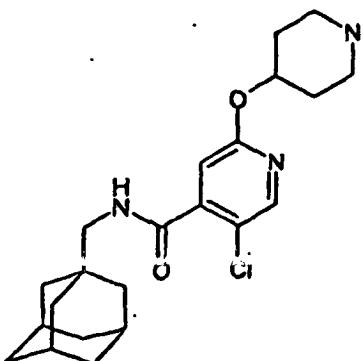


MS (APCI +ve) 438,2120 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,43 (1H, t); 8,38 (3H, s, br); 8,14 (1H, s); 6,50 (1H, s); 3,92 (1H, m); 3,67 (1H, dd); 3,63–3,5 (2H, m); 3,46 (1H, m); 2,92 (2H, m); 2,32 (1H, m); 2,12 (1H, m); 1,94 (3H, s, br); 1,70–1,55 (6H, m); 1,50 (6H, s).

Beispiel 7

5-Chlor-2-(4-piperidinyloxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz



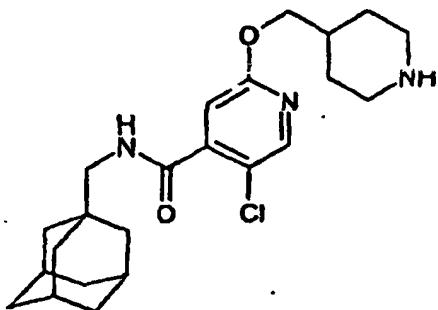
[0047] Eine Lösung von 2,5-Dichlor-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid (0,30 g, Beispiel 1a) und 1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-ol (0,344 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 24 Stunden bei 70°C mit Natriumhydrid (50 mg, 60%ige Dispersion) behandelt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und mit Eisessig (0,1 ml) versetzt, wonach die Mischung zwischen gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan verteilt wurde. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und an Siliciumoxid chromatographiert (Essigsäureethylester/Isohexan), was einen farblosen Feststoff ergab. Dieser wurde in Methanol (20 ml) gelöst und mit 4M HCl in Dioxan (4 ml) behandelt. Nach vollständiger Entschüttung (14 Stunden) wurde die Lösung im Vakuum teilweise aufkonzentriert und dann unter schnellem Rühren langsam mit Diethylether verdünnt. Der erhaltene weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet, was die Titelverbindung (0,090 g) ergab.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (2H, s, br); 8,50 (1H, t); 8,265 (1H, s); 6,88 (1H, s); 5,22 (1H, m); 3,17 (2H, m); 3,10 (2H, m); 2,93 (2H, d); 2,14 (2H, m); 1,94 (5H, m); 1,7–1,55 (6H, m); 1,55 (6H, s).

[0048] In Analogie zu Beispiel 7 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 8

5-Chlor-2-(4-piperidinylmethoxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz

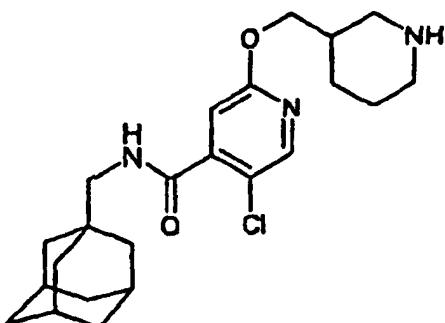


MS (APCI +ve) 418,2261 (M + H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,92 (1H, m); 8,62 (1H, m); 8,50 (1H, t); 8,26 (1H, s); 6,83 (1H, s); 4,16 (2H, m + H₂O); 3,27 (2H, d); 2,90 (2H, d); 2,85 (2H, m); 2,07 (1H, m); 1,94 (3H, m); 1,88 (2H, d); 1,75–1,55 (6H, m); 1,58 (6H, s); 1,55–1,40 (1–2H, m).

Beispiel 9

5-Chlor-2-(3-piperidinylmethoxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz

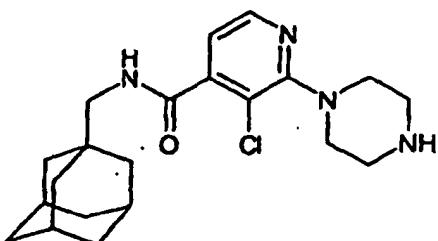


MS (APCI +ve) 418,2261 (M + H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,03 (1H, m); 8,86 (1H, t); 8,51 (1H, t); 8,26 (1H, s, br); 6,87 (1H, s); 4,3–4,0 (2H, m + H₂O); 3,31 (1H, d); 3,22 (1H, d); 2,93 (2H, d); 2,75 (2H, m); 2,25 (1H, m); 1,94 (3H, s, br); 1,81 (2H, d); 1,70–1,58 (7H, m); 1,51 (6H, s); 1,33 (1H, m).

Beispiel 10

3-Chlor-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz



a) 2,3-Dichlor-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid

[0049] Eine gerührte Suspension von 2,3-Dichlorpyridin-4-carbonsäure (2,1 g, WO 96/33975) in Dichlormethan (100 ml) und Dimethylformamid (0,03 ml) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit Oxalylchlorid (2 ml) versetzt. Die Mischung wurde noch 4 Stunden gerührt und dann im Vakuum aufkonzentriert. Die Verbindung wurde wieder in Dichlormethan gelöst und bei 0°C langsam zu einer Lösung von Adamantylmethylamin

(2 g) in Dichlormethan (20 ml) und Diisopropylethylamin (3 ml) gegeben. Die Mischung wurde zwischen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan verteilt, wonach die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Durch Aufkonzentrieren im Vakuum und Chromatographie an Siliciumoxid (Essigsäureethylester/Isohexan) wurde die Untertitelverbindung (1,28 g) erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,59 (1H, t); 8,43 (1H, d); 7,48 (1H, d); 2,95 (2H, d); 1,99 (3H, bs); 1,7–1,6 (6H, m); 1,51 (6H, s).

b) 3-Chlor-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz

[0050] Eine Lösung von 2,3-Dichlor-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid (0,15 g, Beispiel 10a) und 1-t-Butoxycarbonylpiperazin (0,19 g) in Dimethylsulfoxid (2 ml) wurde 8 Stunden auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und zwischen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan verteilt, wonach die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Durch Aufkonzentrieren im Vakuum und Chromatographie an Siliciumoxid wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Dieser wurde in Methanol gelöst und mit 4M HCl in Dioxan (4 ml) behandelt. Nach vollständiger Entschüttung wurde die Lösung im Vakuum teilweise auf konzentriert und dann unter schnellem Röhren langsam mit Diethylether verdünnt. Der erhaltene weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet, was die Titelverbindung (0,050 g) ergab.

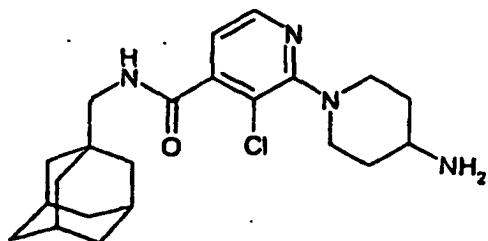
MS (APCI +ve) 389,2122 (M + H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,32 (2H, s, br); 8,47 (1H, t); 8,28 (1H, d); 7,07 (1H, d); 3,47 (4H, m); 3,22 (4H, s, br); 2,93 (2H, d); 1,94 (3H, s, br); 1,7–1,55 (6H, m); 1,51 (6H, s).

[0051] In Analogie zu Beispiel 10 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 11

3-Chlor-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz

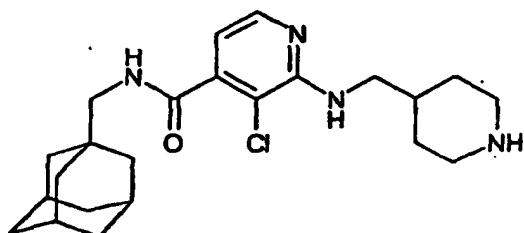


MS (APCI +ve) 403,2268 (M + H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,45 (1H, t); 8,22 (1H, s); 8,22 (3H, s, br); 6,97 (1H, d); 3,74 (2H, d, br); 3,21 (1H, m); 2,93 (2H, d); 2,86 (2H, m); 2,02 (2H, d, b); 1,91 (3H, s, br); 1,8–1,55 (8H, m); 1,51 (6H, s).

Beispiel 12

3-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz



MS (APCI +ve) 417,2426 (M + H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,90 (1H, d, br); 8,65 (1H, m); 8,42 (1H, t); 7,98 (1H, d); 7,12 (1H, s, br); 6,55 (1H, d); 3,34 (2H, s, br); 3,24 (2H, d); 2,91 (2H, d); 2,79 (2H, m); 1,94 (4H, s, br); 1,80 (2H, d, br); 1,70–1,55 (6H, m); 1,51 (6H, s); 1,37 (2H, m).

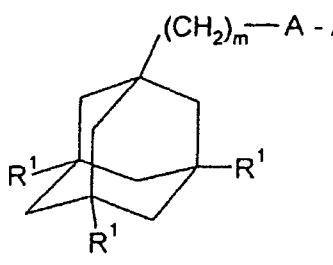
Pharmakologische Analyse

[0052] Bestimmte Verbindungen, wie Benzoylbenzoyladenosintriphosphat (bbATP) sind bekanntlich Agonisten des P2X₇-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 P2X₇-Rezeptors und daher zur Quantifizierung der Wirkung einer Verbindung auf den P2X₇-Rezeptor verwendet werden.

[0053] Auf diese Art und Weise wurde jede der Titelverbindungen der Beispiele 1 bis 12 auf antagonistische Wirkung am P2X₇-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 P2X₇-Rezeptor-Agonist) und Pyridoxal-5-Phosphat (ein P2X₇-Rezeptor-Antagonist) bei der Prüfung separat als Kontrollen verwendet. Aus den erhaltenen Ablesewerten wurde für jede Testverbindung ein pIC₅₀-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 1 bis 12 zeigte antagonistische Wirkung mit einem pIC₅₀-Wert > 4,50.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel

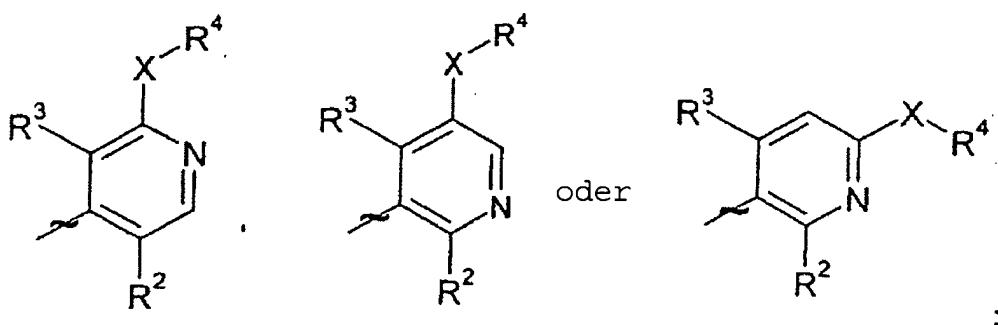


worin m für 1, 2 oder 3 steht;

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

A für C(O)NH oder NHC(O) steht;

Ar für eine Gruppe



steht;

X für eine Bindung, ein Sauerstoffatom oder eine (CH₂)₁₋₆-, CH=-, (CH₂)₁₋₆O-, O(CH₂)₁₋₆-, O(CH₂)₂₋₆O-, O(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃-, (CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₃-, (CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃O-, NR⁵-, (CH₂)₁₋₆NR⁵-, NR⁵(CH₂)₁₋₆-, (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃-, O(CH₂)₂₋₆NR⁵-, O(CH₂)₂₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃-, (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃O-, NR⁵(CH₂)₂₋₆O- oder NR⁵(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃-Gruppe steht;

einer der Reste R² und R³ für Halogen, Cyano, Nitro oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluoratome substituiertes C₁-C₆-Alkyl steht und der andere für ein Wasserstoff- oder Halogenatom steht;

R⁴ entweder für ein 3- bis 9-gliedriges gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsys-

tem, das ein oder zwei Stickstoffatome und gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Fluoratomen, Hydroxyl, Carboxyl, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, -NR⁶R⁷, -(CH₂)_rNR⁶R⁷ und -CONR⁶R⁷ ausgewählte Substituenten substituiert ist, oder für ein 3- bis 8-gliedriges gesättigtes carbocyclisches Ringsystem, das durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter -NR⁶R⁷, -(CH₂)_rNR⁶R⁷ und -CONR⁶R⁷ ausgewählte Substituenten substituiert ist und gegebenenfalls weiterhin durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Fluoratomen, Hydroxyl und C₁-C₆-Alkyl ausgewählte Substituenten substituiert ist;

r für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht;

R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl- oder C₃-C₈-Cycloalkylgruppe steht;

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Hydroxyalkyl- oder C₃-C₈-Cycloalkylgruppe stehen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

mit den Maßgaben, daß

(a) X nicht für eine Bindung steht, wenn A für C(O)NH steht und R⁴ für ein unsubstituiertes 3- bis 8-gliedriges gesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem mit einem Stickstoffatom steht,

(b) R⁴ nicht für eine unsubstituierte Imidazolylgruppe, unsubstituierte Morphinylgruppe, unsubstituierte Piperidinylgruppe oder unsubstituierte Pyrrolidinylgruppe steht, wenn A für C(O)NH steht und X für eine (CH₂)₁₋₆- oder O(CH₂)₁₋₆-Gruppe steht,

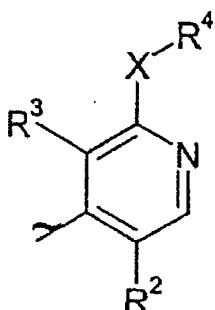
(c) X nicht für eine Bindung steht, wenn A für NHC(O) steht und R⁴ für ein unsubstituiertes 3- bis 8-gliedriges gesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem mit einem Stickstoffatom steht,

(d) R⁴ nicht für eine unsubstituierte 1-Piperidinylgruppe oder unsubstituierte 1-Pyrrolidinylgruppe steht, wenn A für NHC(O) steht und X für O(CH₂)₁₋₆ oder NH(CH₂)₁₋₆ steht, und

(e) R⁴ nicht für eine Imidazolylgruppe steht, wenn A für NHC(O) steht und X für O(CH₂)₂₋₃NH(CH₂)₂ steht; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der A für NHC(O) steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der Ar für eine Gruppe

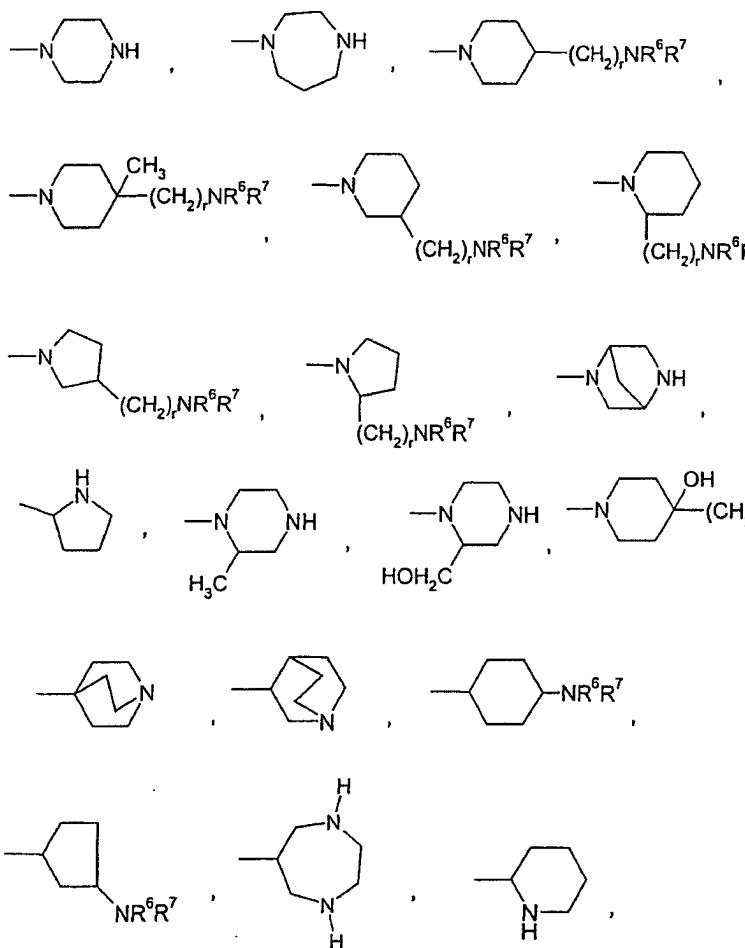


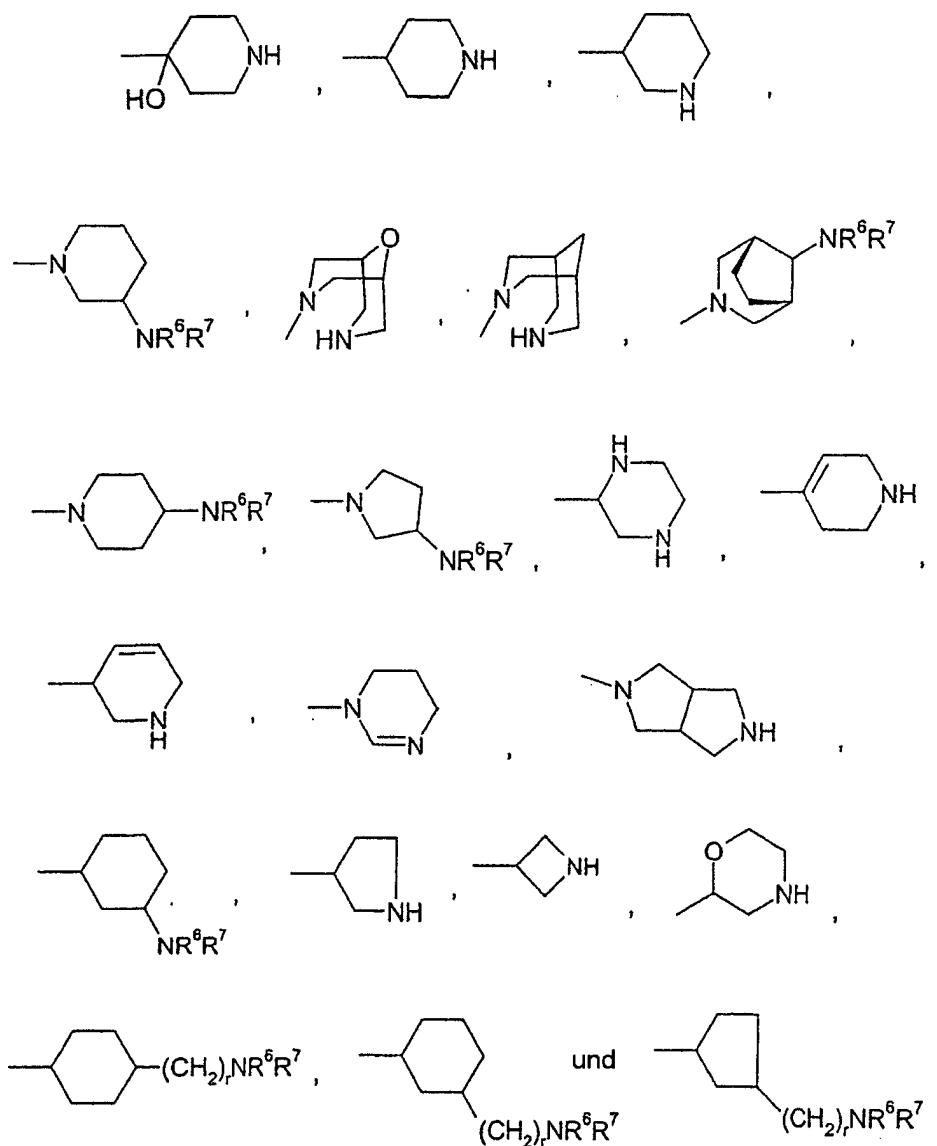
steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der X für eine Bindung, ein Sauerstoffatom oder eine O(CH₂)₁₋₆-, NR⁵- oder NR⁵(CH₂)₁₋₆-Gruppe steht.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in der R⁴ für ein 3- bis 9-gliedriges gesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem, das ein oder zwei Stickstoffatome und gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere unabhängig voneinander unter Fluoratomen, Hydroxyl, Carboxyl, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, -NR⁶R⁷, -(CH₂)_rNR⁶R⁷ und -CONR⁶R⁷ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in der R⁴ für eine unter:





ausgewählte Gruppe steht.

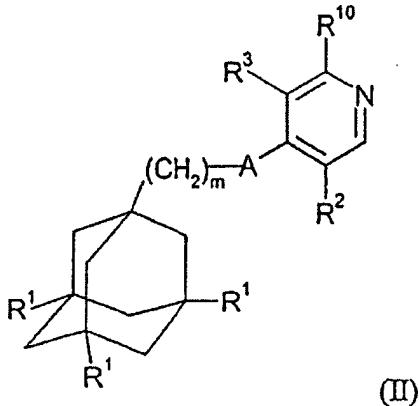
7. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach Anspruch 1, bei dem es sich um:

5-Chlor-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-([1,4]-diazepan-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-piperidyloxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(4-piperidinylmethoxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 5-Chlor-2-(3-piperidinylmethoxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 3-Chlor-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz,
 3-Chlor-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydrochloridsalz oder
 3-Chlor-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)pyridin-4-carbonsäureamid-Hydro-

chloridsalz
handelt.

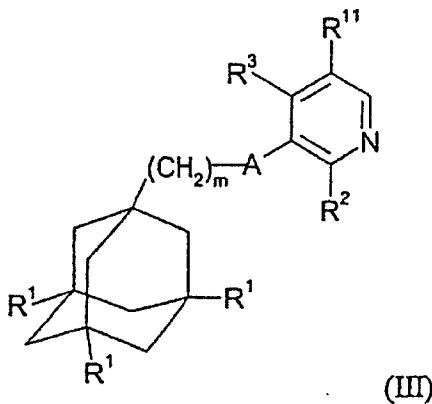
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, bei dem man

(i) wenn X für ein Sauerstoffatom oder eine $O(CH_2)_{1-6}$ -, $O(CH_2)_{2-6}O-$, $O(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}-$, $O(CH_2)_{2-6}NR^5-$ oder $O(CH_2)_{2-3}NR^5(CH_2)_{1-3}$ -Gruppe steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel



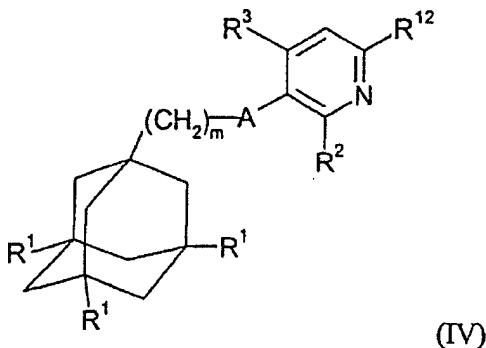
worin R^{10} für eine Abgangsgruppe steht und m, A, R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^{11} 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 allgemeinen Formel



worin R^{12} für eine Abgangsgruppe steht und m, A, R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart einer Base oder in Gegenwart einer Kombination von einem Palladiumkatalysator, einem Phosphinliganden und einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R^4-Y-OH (V)

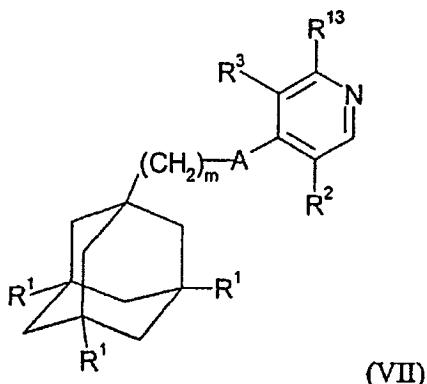
worin Y für eine Bindung oder eine $(CH_2)_{1-6}-$, $O(CH_2)_{2-6}-$, $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}-$, $NR^5(CH_2)_{2-6}-$ oder

$(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{2-3}$ -Gruppe steht und R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt; oder
(ii) wenn X für eine Bindung oder eine NR^5- , $NR^5(CH_2)_{1-6}-$, $NR^5(CH_2)_{2-6}O-$ oder $NR^5(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (II), (III) oder (IV) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition gegebenenfalls in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, eines Phosphinliganden und einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

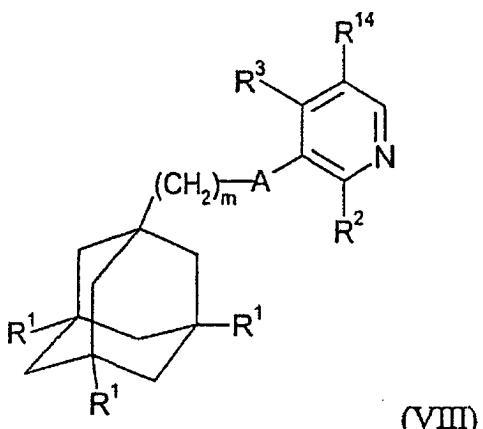
R^4-Z (VI)

worin Z für ein Wasserstoffatom oder eine NHR^5- , $(CH_2)_{1-6}NHR^5-$, $O(CH_2)_{2-6}NHR^5-$ oder $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}NHR^5$ -Gruppe steht und R^4 und R^5 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt; oder

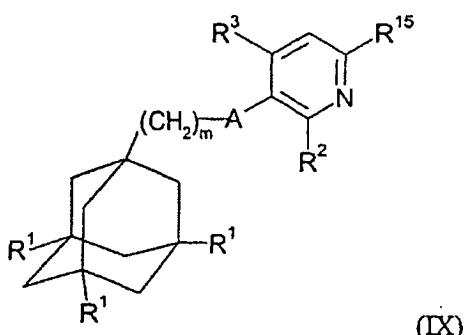
(iii) wenn X für eine CH_2 -Gruppe steht, R^4 für ein gegebenenfalls substituiertes 3- bis 9-gliedriges gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem gemäß der unter Formel (I) angegebenen Definition steht und R^4 über ein Stickstoffatom mit X verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^{13} für eine $-CH_2L^1$ -Gruppe steht, L^1 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 allgemeinen Formel



worin R^{14} für eine $-CH_2L^2$ -Gruppe steht, L^2 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 allgemeinen Formel



worin R^{15} für eine $-CH_2L^3$ -Gruppe steht, L^3 für eine Abgangsgruppe steht und m, A, R^1 , R^2 und R^3 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder

mel (I) angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$R^{4'}\text{-H}$ (X)

worin $R^{4'}$ für ein gegebenenfalls substituiertes 3- bis 9-gliedriges gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches heterocyclisches Ringsystem gemäß der unter Formel (I) für R^4 angegebenen Definition steht, umsetzt; oder (iv) wenn X für eine CH_2O -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition in Gegenwart einer Base oder in Gegenwart eines Metallsalzes mit einer Verbindung der Formel (V) gemäß der unter (i) oben angegebenen Definition, worin Y für eine Bindung steht, umsetzt; oder

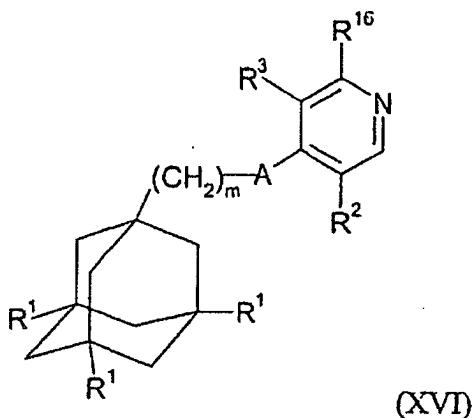
(v) wenn X für eine CH_2NR^5 -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit einer Verbindung der Formel (VI) gemäß der unter (ii) oben angegebenen Definition, worin Z für eine NHR^5 -Gruppe steht, umsetzt; oder

(vi) wenn X für eine CH= -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit Trimethylphosphit und dann in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI), $R^4=\text{O}$, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt; oder (vii) wenn X für eine $(\text{CH}_2)_{2-6}$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit Trimethylphosphit und dann in Gegenwart einer Base entweder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII), $R^4\text{CHO}$, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIII), $R^4(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CHO}$, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion durchführt; oder

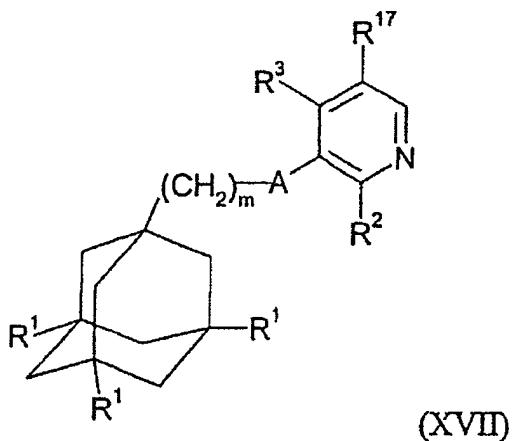
(viii) wenn X für eine $(\text{CH}_2)_{2-6}\text{O}$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit Trimethylphosphit und dann in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV), $R^4\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CHO}$, worin R^4 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion durchführt; oder

(ix) wenn X für eine $(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NR}^5$ -Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (VII), (VIII) oder (IX) gemäß der unter (iii) oben angegebenen Definition mit Trimethylphosphit und dann in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV), $R^4\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CHO}$, worin R^4 und R^5 die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt und danach eine Hydrierungsreaktion durchführt; oder

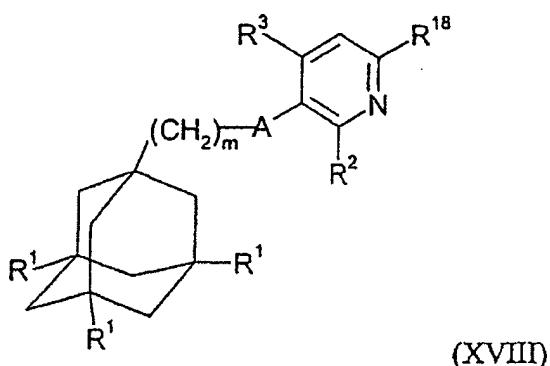
(x) wenn X für eine $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ - oder $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}$ -Gruppe steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^{16} für eine $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{L}^4$ -Gruppe steht, L^4 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 allgemeinen Formel



worin R¹⁷ für eine -(CH₂)₁₋₃L⁵-Gruppe steht, L⁵ für eine Abgangsgruppe steht und m, A, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, oder
eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R¹⁸ für eine -(CH₂)₁₋₃L⁶-Gruppe steht, L⁶ für eine Abgangsgruppe steht und m, A, R¹, R² und R³ die unter Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (V) der unter (i) oben angegebenen Definition, worin Y für eine (CH₂)₁₋₃- oder O(CH₂)₂₋₃-Gruppe steht, umsetzt; oder

(xi) wenn X für eine (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃- oder (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃-O-Gruppe steht, eine Verbindung der Formel (XVI), (XVII) oder (XVIII) gemäß der unter (x) oben angegebenen Definition mit einer Verbindung der Formel (VI) gemäß der unter (ii) oben angegebenen Definition, worin Z für eine (CH₂)₁₋₃NHR⁵- oder O(CH₂)₂₋₃NHR⁵-Gruppe steht, umsetzt;

und gegebenenfalls nach (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x) oder (xi) die Verbindung der Formel (I) in eine weitere Verbindung der Formel (I) umwandelt und gewünschtenfalls ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat der Verbindung der Formel (I) bildet.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 9, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

11. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung bei der Therapie.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 7 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 7 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei

der Behandlung einer obstruktiven Atemwegserkrankung.

14. Verwendung nach Anspruch 13, bei der es sich bei der obstruktiven Atemwegserkrankung um Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung handelt

Es folgt kein Blatt Zeichnungen