



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 010 829 T2 2008.12.11**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 664 031 B1**
 (21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 010 829.4**
 (86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/HU2004/000088**
 (96) Europäisches Aktenzeichen: **04 769 087.0**
 (87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/021536**
 (86) PCT-Anmeldetag: **27.08.2004**
 (87) Veröffentlichungstag
 der PCT-Anmeldung: **10.03.2005**
 (97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.06.2006**
 (97) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung beim EPA: **19.12.2007**
 (47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.12.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 403/12 (2006.01)**
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 253/06 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
0302788 29.08.2003 HU

(73) Patentinhaber:
Sanofi-Aventis, Paris, FR

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
 GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
 SK, TR**

(72) Erfinder:
**ARANYI, Peter, H-1026 Budapest, HU; BATA, Imre,
 H-1027 Budapest, HU; BATORI, Sándor, H-1214
 Budapest II, HU; BORONKAY, Eva, H-1162
 Budapest, HU; BOVY, Philippe, F-78750
 Mareil-Marly, FR; KAPUI, Zoltán, H-1115 Budapest,
 HU; SUSAN, Edit, H-2120 Dunakeszi, HU; SZABO,
 Tibor, H-1123 Budapest, HU; URBAN-SZABO,
 Katalin, H-1131 Budapest, HU; VARGA, Márton,
 H-2120 Dunakeszi, HU**

(54) Bezeichnung: **ADAMANTAN- UND AZABICYCLOOCTAN- UND -NONANDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS DPP-IV-INHIBITOREN**

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

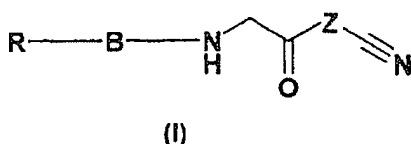
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die auf das Enzym Dipeptidylpeptidase IV inhibierend wirken, sowie ihre Salze, Solvate und Isomere, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten, die therapeutische Anwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und die neuen Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (II), (IV), (V), (VII), (VIII) und (IX).

[0002] Das Enzym Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), das mit dem Lymphozytenoberflächen-Glykoprotein CD26, einem Polypeptid mit der Molekularmasse von 110 k Dalton, identisch ist, wird in den Geweben und Organen von Säugetieren gebildet. Dieses Enzym ist u. a. in der Leber, in den Langerhans-Inseln, in der Nierenrinde, in der Lunge und in bestimmten Geweben der Prostata und des Dünndarms anzutreffen. Eine signifikante DPP-IV-Aktivität kann des weiteren in Körperflüssigkeiten, wie beispielsweise im Plasma, im Serum und im Urin, beobachtet werden. DPP-IV ist ein Enzym vom Serinproteasentyp, das die einzigartige Spezifität zur Abspaltung von Dipeptiden von den N-Termini der Peptide, bei denen das präterminale Dipeptid Prolylalanin oder Hydroxyprolin ist, aufweist.

[0003] Das Enzym DPP-IV ist für die Zersetzung der glucagonartigen Peptide Peptid-1 (GLP-1) und Peptid-2 (GLP-2) im Körper verantwortlich. Das Enzym GLP-1 stimuliert die Insulinproduktion der Bauchspeicheldrüse stark und hat somit eine direkte, günstige Wirkung auf die Glucosehomöostase. DPP-IV-Inhibitoren eignen sich daher zur Verwendung zur Behandlung von nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) und zur Behandlung oder Prophylaxe anderer mit der Aktivität des Enzyms DPP-IV verbundener Erkrankungen einschließlich u. a. Diabetes, Obesität, Hyperlipidämie, dermatologischer Störungen, Schleimhautmembranstörungen, Psoriasis, Darmverstimmung, Verstopfung, Autoimmunerkrankungen wie Enzephalomyelitis, komplementvermittelte Erkrankungen wie Glomerulonephritis, Lipodystrophie und Gewebeschäden, psychosomatischer, depressiver und neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Schizophrenie, Epilepsie, Spasmus und chronische Schmerzen, HIV-Infektion, Allergien, Entzündung, Arthritis, Transplantatabstoßung, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Tumoren und streßinduzierter Abtreibungen. Es gibt eine Reihe von literaturbekannten DPP-IV-Inhibitoren, die jedoch mit Nachteilen hinsichtlich ihrer Aktivität, Toxizität, physikalisch-chemischen Eigenschaften, Stabilität und Wirkdauer behaftet sind.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Herstellung neuer, effektiver und sicherer DPP-IV-Inhibitoren mit vorteilhaften physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften.

[0005] Im Rahmen eigener Arbeiten wurde gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



– worin R für

– eine stickstoffhaltige mono- oder bicyclische aromatische Gruppierung, vorzugsweise eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinylnyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzisoxazolylgruppierung, steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidegruppe, Cyanogruppe; oder

– eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder

– eine R_{1a}-CH₂-Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolinyl-, Phthalazyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinylnyl-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen; oder – eine R^{1a}R²-CH-Gruppe, mit

– R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-,

Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnoliny-, Phthalazinyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyano- gruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyano- gruppen, und

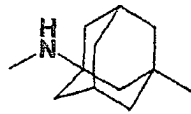
– R² in der Bedeutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder – eine R^{1b}-CO-Gruppe, mit

– R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnoliny-, Phthalazyl-, Chinazoliny- oder Chinoxaliny- gruppierung, unab- hängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy- gruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyano- gruppen, oder eine Aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Fu- rylgruppe; oder

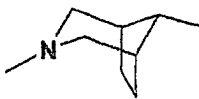
– eine p-Toluolsulfonylgruppe

steht;

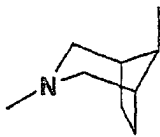
– B für eine Gruppe der Formel (1), (2), (3), (4) oder (5)



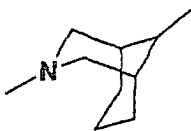
(1)



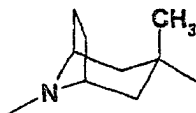
(2)



(3)



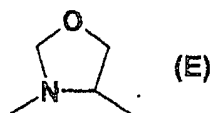
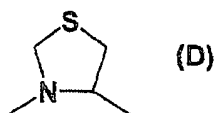
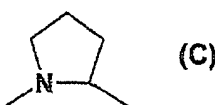
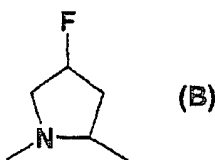
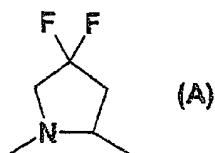
(4)



(5)

steht;

– Z für eine Gruppe der Formel (A), (B), (C), (D) oder (B)



steht;

und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze, bemerkenswerte Vorteile bezüglich ihrer Aktivität, Stabilität und Toxizität besitzen. In Übereinstimmung mit der anerkannten Terminologie ist die Konfiguration des dem Stickstoffatom des 5gliedrigen Pentacyclus benachbarten Kohlenstoffatom günstigerweise S, wenn Z für Formel (A), (B), (C) oder (E) steht, aber günstigerweise R, wenn Z für Formel (D) steht.

[0006] In der vorliegenden Beschreibung bedeutet der Begriff „C₁₋₄-Alkyl“ eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek-Butyl oder Isobutyl.

[0007] Der Begriff „C₁₋₄-Alkoxy“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sek-Butoxy oder Isobutoxy.

[0008] Der Begriff „C₂₋₅-Alkoxy-carbonyl“ bedeutet eine gerade oder verzweigt-kettige Alkoxy-carbonylgruppe mit 2–5 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, sek-Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl. Der Begriff „Halogen“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0009] Der Begriff „C₁₋₄-Alkylendioxy“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylendioxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methylendioxy, Ethylendioxy, Propylendioxy, Butylendioxy.

[0010] Der Begriff „C₂₋₅-Alkyl-carbonyl“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkyl-carbonylgruppe

mit 2–5 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl oder Butylcarbonyl, sek-Butylcarbonyl oder Isobutylcarbonyl.

[0011] Eine große Gruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind – worin R die gleiche Bedeutung wie oben hat, B für eine Gruppe der Formel (1), (2), (4) oder (5) steht und Z für eine Gruppe der Formel (A), (B) oder (D) steht.

[0012] Derartige Verbindungen aus dieser großen Gruppe sind beispielsweise

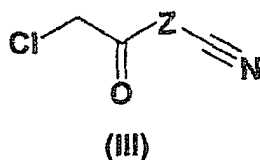
(2S)-4,4-Difluor-1-[N-[3-(pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-[(3-nitrobenzyl)amino]-1-adamantyl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 N-(3-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-1-adamantyl)-4-methoxybenzamid
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)exo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)endo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-methyl-8-pyrimidin-2-yl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)exo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S,4S)-4-Fluor-1-[N-[3-(pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (4R)-3-[N-[3-(Pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]-1,3-thiazolidin-4-carbonitril
 (4S)-3-[N-[3-(Pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]-1,3-oxazolidin-4-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-[3-(1,2,4-triazin-3-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-[3-(pyrazin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-1-(N-[3-[(4-Cyanophenyl)amino]-1-adamantyl]glycyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril
 6-[[3-[(2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino)-1-adamantyl]amino]nicotinonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-[[5-(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]amino]-1-adamantyl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S,4S)-4-Fluor-1-[N-(3-[[5-(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]amino]-1-adamantyl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-[3-(1,3-thiazol-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-1-(N-[3-[(1-Ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-1-adamantyl]glycyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-[3-[(5-methylisoxazol-3-yl)amino]-1-adamantyl]glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-[3-(chinolin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S,4S)-4-Fluor-1-[N-[3-(chinolin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-[3-[(1,2,4)-triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S,4S)-4-Fluor-1-[N-[3-[(1,2,4)-triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (4R)-3-[N-[3-[(1,2,4)-Triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-amino]-1-adamantyl]glycyl]-1,3-thiazolidin-4-carbonitril
 (2S)-1-(N-[3-[(4-Cyanobenzyl)amino]-1-adamantyl]glycyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-[[4-(trifluormethyl)-benzyl]amino]-1-adamantyl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-[3-[(3-fluorbenzyl)amino]-1-adamantyl]glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-[3-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)amino]-1-adamantyl]glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-[3-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-1-adamantyl]glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-[3-[(pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-adamantyl]glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-[3-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]-1-adamantyl]glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 4-Chlor-N-(3-[[2-(2-cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-1-adamantyl)benzamid
 N-(3-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-1-adamantyl)-3-fluorbenzamid
 (2E)-N-(3-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-1-adamantyl)-3-phenylacrylamid
 N-(3-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-1-adamantyl)thiophen-2-carboxamid
 (2S)-1-[N(3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)endo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 6-(9-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-3-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)pyridazin-3-carbonitril
 (2S)-1-[N-(3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril.

[0013] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R, B und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen, können durch Alkylierung der cyclischen primären Amine der allgemeinen Formel (II)

R-B-NH₂

(II)

mit den Chloracetylderivaten der allgemeinen Formel (III)

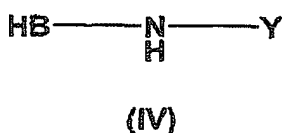


worin z die oben angegebene Bedeutung besitzt, hergestellt werden, und die resultierenden Verbindungen werden gewünschtenfalls in ihre Salze oder Solvate umgewandelt (Schema 1).

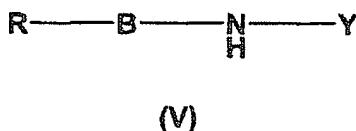
[0014] Bei der Alkylierung werden die cyclischen primäre Amine der allgemeinen Formel (II) in äquivalenter Menge oder in leichtem Überschuß angewandt, und der entstehende Chlorwasserstoff wird durch verschiedene Säurebindemittel, vorzugsweise durch eine Base, wie beispielsweise Triethylamin, Kaliumcarbonat, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), oder Abfangharz, polymergebundenes 2-tert-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorin (PBEMP), polymergebundenes Diethylamin (PS-DIEA), gebunden.

[0015] Die Umsetzung wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 25 und 75°C in Acetonitril, Alkoholen, Tetrahydrofuran oder Dioxan durchgeführt.

[0016] Die primären Amine der allgemeinen Formel (II) – wenn die Gruppierung B für Formel (2), (3), (4) oder (5) steht – werden in einer zweistufigen Synthese hergestellt (Schema 2). Im ersten Schritt wird das als Ausgangsstoff dienende cyclische sekundäre Amin mit der Acylamido-Seitenkette – die Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



worin Y für eine Acetyl- oder tert-Butoxycarbonylgruppe steht – mit der Verbindung mit der Gruppe R zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

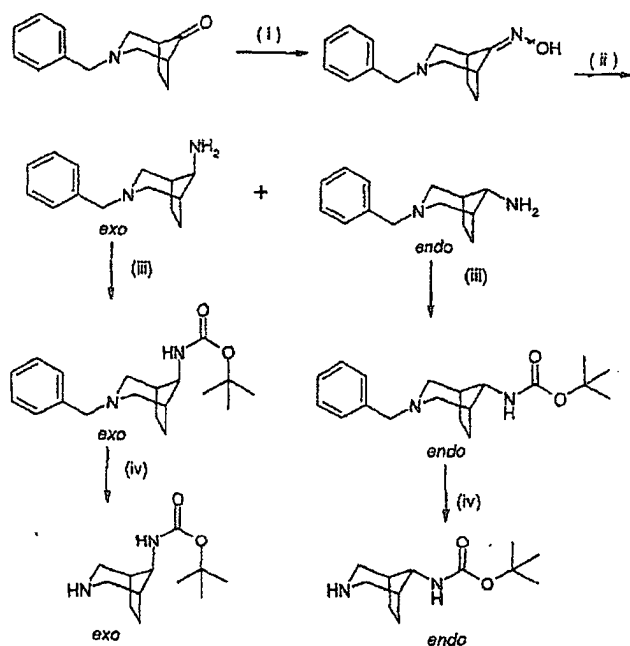


umgesetzt.

[0017] Wenn R eine Aryl- oder Hetarylgruppe bedeutet, werden für die Arylierungsreaktion Aryl- oder Heteroarylhalogenide, vorzugsweise Aryl- oder Hetarylchloride, verwendet. Die Arylierung wird in einem polaren, protischen oder aprotischen Lösungsmittel zwischen 70 und 140°C, im allgemeinen in einem Alkohol (Ethanol, n-Butanol, n-Pentanol) oder im Mikrowellenofen ohne Lösungsmittel unter Verwendung von überschüssigem Amin oder DBU als Säurebinder durchgeführt. Die Arylierung wird auch in einem aprotischen oder polaren Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 25 und 110°C, vorzugsweise in Toluol oder in Dimethoxyethan, unter Verwendung von Natriumalkoholaten als Säurebindern und Palladiumkomplex als Katalysatoren durchgeführt (J. Org. Chem. 2000, 65, 1158).

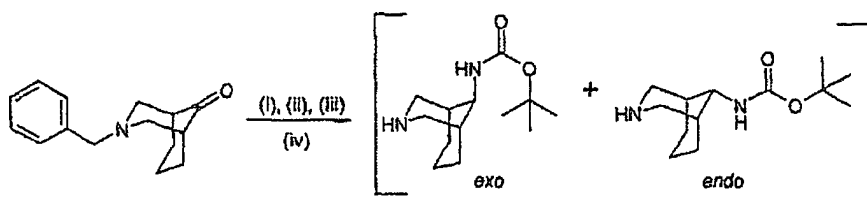
[0018] In den Fällen, in denen R für eine R^{1a}R²-CH- oder R^{1b}-CO-Gruppe steht, werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), worin Y für eine Acetyl- oder tert-Butoxycarbonylgruppe steht, mit den Derivaten der allgemeinen Formel R^{1a}R²-CHX bzw. R^{1b}-COX, worin X für eine Abgangsgruppe (vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom) steht, umgesetzt, im allgemeinen bei einer Temperatur um 0°C unter Verwendung einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise Triethylamin, als Säurebinder.

[0019] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) werden in Anlehnung an die Literatur in einigen Schritten hergestellt. Wenn die Gruppierung (B) für die Gruppe der Formel (2) oder (3) steht, geht man von 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-on (N-Benzylcamphidin-8-on; J. Med. Chem. 1994, 37, 2831) aus. Daraus wird die gewünschte Verbindung in vier Schritten hergestellt. Die im zweiten Schritt erhaltenen isomeren Produkte werden durch Säulenchromatographie in die exo- und endo-Produkte getrennt, die dann auf die gleiche Art und Weise weiter umgesetzt werden:



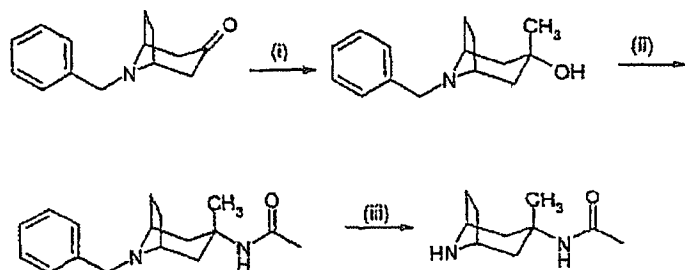
(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; (ii) $\text{Na}/n\text{-Pentanol}$; (iii) Boc_2O ; (iv) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$;

[0020] Wenn die Gruppierung (B) für die Gruppe der Formel (4) steht, geht man von 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (J. Med. Chem. 1994, 37, 2831) aus. Unter Befolgung der obigen Reaktionssequenz gelang es nicht, in irgendeiner Stufe die *exo/endo*-Produkte zu trennen, und am Ende der Synthese enthielt das resultierende Produkt immer die beiden Isomere:



(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; (ii) $\text{Na}/n\text{-Pentanol}$; (iii) Boc_2O ; (iv) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$;

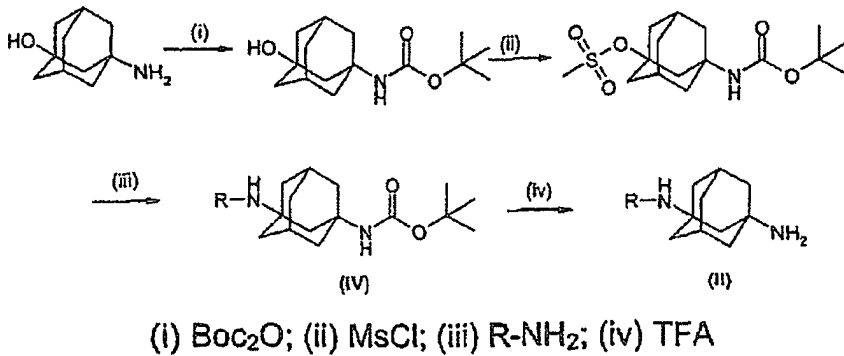
[0021] Wenn die Gruppierung (B) für die Gruppe der Formel (5) steht, geht man von 8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on (J. C. S. Perkin I, 1997, 1307) aus. Daraus wird in einer regioselektiven Grignard-Reaktion 8-Benzyl-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-*exo*-ol gebildet, aus dem in Anlehnung an die Literatur in einer Ritter-Reaktion (Tetrahedron Lett. 1996, 37, 1297) das *exo*-Acetamidoderivat erhältlich ist, welches nach Debenzylierung die gewünschte Verbindung ergibt:



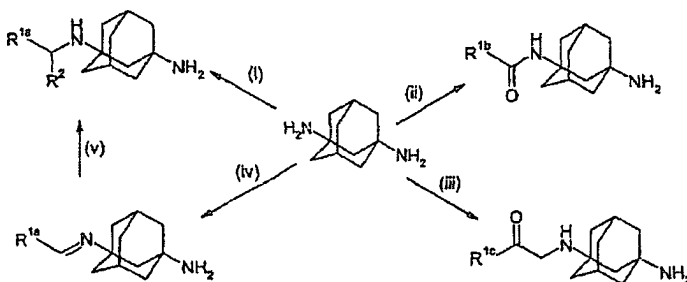
(i) MeMgBr ; (ii) MeCN , konz. H_2SO_4 ; (iii) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$;

[0022] Wenn die Gruppierung (B) für die Gruppe der Formel (2), (3), (4) oder (5) steht, wird die Y-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen aus den resultierenden Verbindungen der allgemeinen Formel (V) abgespalten, wodurch man zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (II) gelangt. Die Hydrolyse wird vorzugsweise mit Trifluoressigsäure in Dichlormethanlösung bei einer Temperatur zwischen 0–30°C oder in wässriger Salzsäurelösung oder in ethanolischer Chlorwasserstofflösung bei einer Temperatur zwischen 25–78°C durchgeführt.

[0023] Wenn die Gruppierung (B) für die Gruppe der Formel (1) steht, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) aus zwei verschiedenen Ausgangsstoffen hergestellt werden. Einer ist 3-Hydroxy-1-aminoadamantan (Pharm. Chem. J. (Engl. Trans.) 1990, 24, 35), aus dem nach Schätzung der Aminogruppe ein tert-Butoxycarbonylderivat hergestellt wird, und die Hydroxygruppe dann mit Methylchlorid behandelt wird, was das Mezyloxyderivat ergibt. Unter Ausnutzung der hervorragenden Abgangsfähigkeit der Abgangsgruppe wird die Verbindung mit 2-Aminoheterocyclen umgesetzt, vorzugsweise in aprotischen Lösungsmitteln oder ohne Lösungsmittel bei 100–140°C, was die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) ergibt, die nach Behandlung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei 0–30°C die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ergeben:

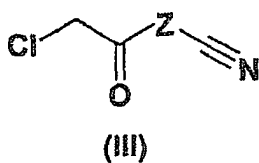


[0024] Der andere Ausgangsstoff ist 1,3-Diaminoadamantan (Ber. 1941, 74, 1769), das nach Acylierung, Alkylierung oder Bildung der Schiffschen Base und Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ergibt:

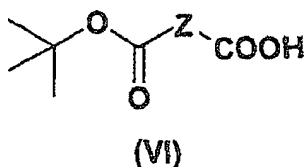


(i) $\text{R}^{1a}\text{R}^2\text{OTs}$; (ii) R^{1b}COCl ; (iii) RCOCH_2Br ; (iv) R^{1a}CHO ; (v) NaBH_4

[0025] Die Chloracetylverbindungen der allgemeinen Formel (III), worin Z für die Gruppe der Formeln (A), (B), (C), (D) oder (E) steht, werden in einer vierschrittigen Synthese hergestellt (Schema 3).



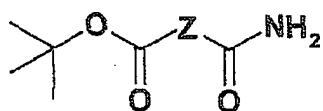
[0026] Die Ausgangsstoffe sind N-haltige pentacyclische Carbonsäuren, in denen der Stickstoff durch eine tert-Butoxycarbonylgruppe geschützt ist – Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



worin Z die oben angegebene Bedeutung besitzt. (2S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)prolin (Z = Gruppierung (C)) und (4R)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure (Z = Gruppierung (D)) sind käuflich erwerbbar, (2S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-4,4-difluorprolin (Z = Gruppierung (A)), (2S,4S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-fluorprolin (Z = Gruppierung (B)) und (4S)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure (Z = Gruppierung (E)) können hergestellt werden (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169, und Tetrahedron 1994, 50, 13493).

[0027] Im ersten Schritt wird mit Pivaloyl- oder Ethoxycarbonylchlorid ein gemischtes Anhydrid hergestellt,

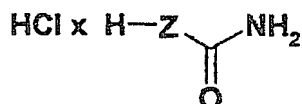
wonach mit wäßrigem Ammoniak die Carbamoylderivate der allgemeinen Formel (VII)



(VII)

worin Z die oben angegebene Bedeutung besitzt, gebildet werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem halogenierten Lösungsmittel (CHCl_3 , CH_2Cl_2) bei 15°C durchgeführt.

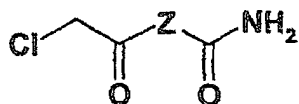
[0028] Im zweiten Schritt wird die tert-Butoxycarbonylgruppe mit ethanolischer Chlorwasserstofflösung abgespalten. Die Hydrolyse erfolgt bei $0\text{--}25^\circ\text{C}$ und ergibt die Hydrochloride der Carboxamide der allgemeinen Formel (VIII)



(VIII)

worin Z die gleiche Bedeutung wie oben besitzt.

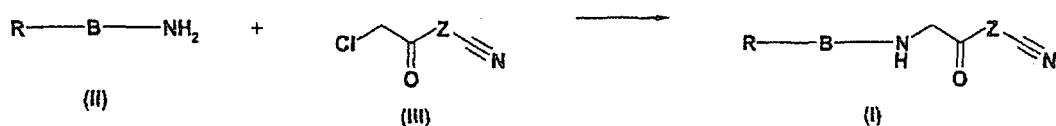
[0029] Die resultierenden pentacyclischen gesättigten Carboxamide der allgemeinen Formel (VIII) werden im dritten Schritt mit Chloracetylchlorid acyliert, vorzugsweise bei 0°C in einem halogenierten Lösungsmittel (CHCl_3 , CH_2Cl_2), was die Chloracetylcarboxamidderivate der allgemeinen Formel (IX)



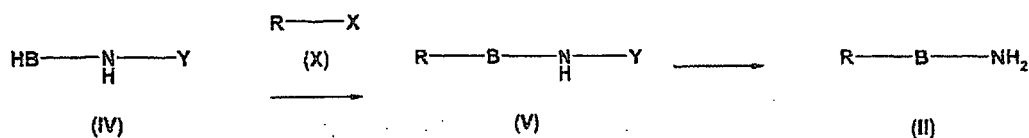
(IX)

worin Z die oben angegebene Bedeutung besitzt, ergibt.

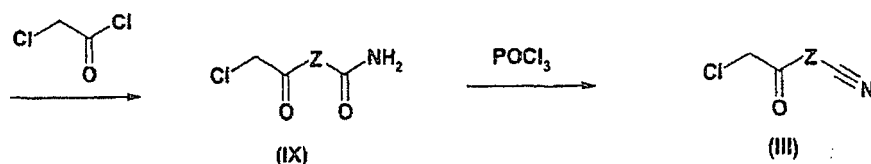
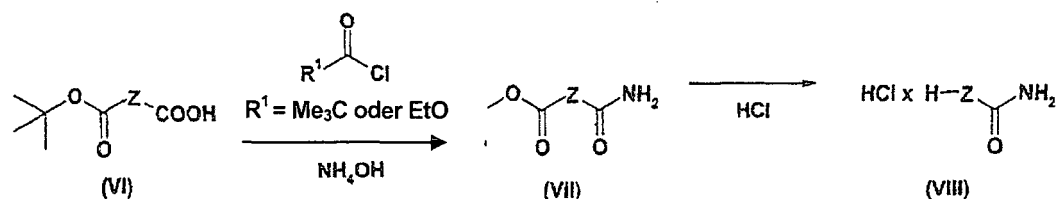
[0030] Im vierten Schritt werden die Chloracetylcarboxamidderivate der allgemeinen Formel (IX), worin Z die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu den Chloracetylcyanoderivaten der allgemeinen Formel (III) dehydriert. Die Dehydrierung wird im allgemeinen mit Phosphorylchlorid in Dichlormethan bei Rückflußtemperatur oder mit Oxalylchlorid in Gegenwart von DMF bei einer Temperatur unter 0°C durchgeführt.



Schema 1.



Schema 2.



Schema 3.

Biologische Untersuchungen

[0031] Die Hemmwirkungen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auf das Enzym DPP-IV wurden nach der folgenden Methode bestimmt:

Angewandte Bedingungen des Assays:

DPP-IV-Quelle:	Solubilisiertes Rohextrakt aus CaCo/Tc-7-Zellen
Substrat:	Gehalt: 0,8–1 µg/Assay H-Gly-Pro-AMC (Bachem)
Reaktion:	1 Stunde Vorinkubation mit Proben bei 37°C, 30 min Reaktionszeit bei 37°C
Stopplösung:	1M Na-Acetat-Puffer (pH = 4,2)
Reaktionsmischung:	10 µl Enzymlösung 10 µl Testverbindung oder Assaypuffer 55 µl Assaypuffer 25 µl Substrat 300 µl Stopplösung
Messung:	Spektrofluorometrische Bestimmung mit Tecan-Plattenlesegerät (Anr.: 360 nm Em.: 465 nm)

[0032] Die Reaktion des Enzyms DPP-IV und des H-Gly-Pro-AMC-Substrats wird durch Freisetzung von AMC (7-Amino-4-methylcoumarin) bei 37°C in 100 mM Tris-HCl, pH = 7,5 (Assaypuffer), aufgezeichnet. Da die Standardkurve von AMC bis zu einer Konzentration von 31,25 µM linear ist, wurde die relative Fluoreszenzein-

heit (RFU) des gebildeten AMC verwendet. Es wird unter Verwendung von 360-nm-Anregungs- und 465-nm-Emissionsfiltern (Integrationszeit 30 μ s, Verstärkung 25, Blitzzahl 50) mit einem Spektrofluor-Plus-Plattenlesegerät von Tecan nachgewiesen. Unter diesen Bedingungen ist die Enzymreaktion über einen Zeitraum von mindestens 30 min linear, und die Enzymabhängigkeit ist bis zu einer Konzentration von 2,5 μ g Protein (bis zu 700 RFU) linear. Unter Verwendung von 1–0,8 μ g extrahiertem Protein beträgt K_m für H-Gly-Pro-AMC 50 μ M. Eine Substratkonzentration von mehr als 500 μ M verursachte Fluoreszenznachweisprobleme (Inner Filter Effect), die durch Verdünnung der Proben gelöst werden können.

[0033] Der Assay ist auf den möglichst effizienten Nachweis der aktiven Inhibitoren unter Verwendung einer Vorinkubationszeit von 60 min bei 37°C ausgelegt. Zur Durchführung des Assays werden 0,8–1 μ g Proteinextrakt in 10 μ l Enzymlösung (unter Verwendung von Assaypuffer: 100 mM Tris-HCl, pH = 7,5) in die die Testverbindungen in 10 μ l Volumen und die 55 μ l Assaypuffer (65 μ l Assaypuffer im Fall von Kontrollen) enthaltenden Vertiefungen gegeben. Nach dem Vorinkubationszeitraum wird die Reaktion durch Zugabe von 25 μ l 1 mM H-Gly-Pro-AMC-Substratlösung (Endkonzentration 250 μ M) gestartet. Das Testendvolumen beträgt 100 μ l, und die Testlösung enthält 1% DMSO aus der Testverbindungslösung. Die Reaktionszeit beträgt 30 min bei 37°C, und die Reaktion wird durch Zugabe von 300 μ l 1M Na-Acetat-Puffer, pH = 4,2, gestoppt. Die Fluoreszenz (RFU) von gebildetem AMC wird unter Verwendung von 360 nm-Anregungs- und 465-Emissionsfiltern in einem Spektrofluor-Plus-Plattenlesegerät von Tecan nachgewiesen (30 μ s Integrationszeit, Verstärkung 25, Blitzzahl 50). Unter Verwendung der RFU der Kontrolle und der RFU der Blindprobe wird Inhibierung in % berechnet.

[0034] Die IC_{50} -Werte sind für die Enzymhemmwirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) charakteristisch. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen niedrige IC_{50} -Werte, im allgemeinen unter 100 nM, auf. Beispielsweise zeigt das Endprodukt (2S)-1-[N-(3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril (Beispiel 40) einen IC_{50} -Wert von 30 nM, das Endprodukt (4S)-3-[N-[3-Pyrimidin-2-ylamino]-1-adamantyl]glycyl]-1,3-oxazolidin-4-carbonitril (Beispiel 9) einen IC_{50} -Wert von 21 nM und das Endprodukt (2S)-1-(N-{3-[(4-Cyanobenzyl)amino]-1-adamantyl}glycyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril (Beispiel 27) einen IC_{50} -Wert von 16 nM. Ihre Wirkdauer und ihre Aktivität sind therapeutisch günstig. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Solvate, Isomere, Salze und Solvate ihrer Salze können nach an sich bekannten Methoden durch Mischen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptierten Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln zu oral oder parenteral verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert und als Einzeldosisform verabreicht werden.

[0035] Die Einzeldosisform umfaßt die oralen Formen, wie Tabletten, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Pulver, Granulate und orale Lösungen oder Suspensionen, die sublingualen, bukkalen, intratrachealen, intraokulären und intranasalen Formen, die topischen, transdermalen, subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Formen, die rektalen Formen und die Implantate. Für die topische Anwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von Cremes, Gelen, Salben oder Lotionen verwendet werden.

[0036] Eine Einzeldosisform für eine erfindungsgemäße Verbindung in Form einer Tablette kann die folgenden Bestandteile enthalten:

Verbindung der allgemeinen Formel (I)	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmellose-Natrium	6,0 mg
Maisstärke	30,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	2,25 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

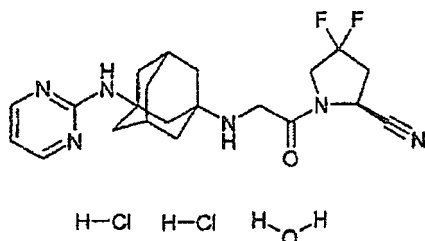
[0037] Die Tagesdosis der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hängt von einigen Faktoren ab, so von der Art und Schwere der Erkrankung des Patienten, dem Applikationsmodus und der Verbindung selbst.

[0038] Die folgenden Beispiele illustrieren die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), schränken aber den Schutzbereich der Erfindung in keiner Weise ein.

Beispiel 1.

(2S)-4,4-Difluor-1-[N-[3-(pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril-dihydrochlorid-monohydrat

[0039] In der allgemeinen Formel (I) steht R für eine Pyrimidin-2-yl-Gruppe, B für die Gruppe der Formel (1) und Z für die Gruppe der Formel (A).



a.) [3-Pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0040] In der allgemeinen Formel (V) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung, und Y steht für eine tert-Butoxycarbonylgruppe.

(i) (3-Hydroxy-1-adamantyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0041] 2,51 g (15 mmol) 3-Hydroxy-1-aminoadamantan (Pharm. Chem. J. (Engl. Trans.) 1990, 24, 35) werden in einer Mischung aus 15 ml Dioxan, 15 ml Wasser und 15 ml 1N Natriumhydroxidlösung gelöst und dann unter Kühlung und Rühren mit 4,91 g (22,5 mmol) Di-tert-butylidicarbonat versetzt. Die Mischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach die Lösung eingedampft und der Rückstand in einer Mischung aus 50 ml Essigsäureethylester und 50 ml Wasser gelöst wird. Nach Extraktion und Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen wird der weiße kristalline Rückstand mit n-Hexan behandelt, was 2,61 g (65%) Produkt ergibt. Fp. 131–132°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆): 1,36 (s, 9H), 1,41 (s, 2H), 1,48 (d, 4H), 1,70 (d, 6H), 2,10 (bs, 2H), 4,43 (s, 1H), 6,41 (s, 1H).

(ii) 3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-1-adamantylmethan-sulfonat

[0042] 5,6 g (21 mmol) (3-Hydroxy-1-adamantyl)carbamidsäure-tert-butylester werden in 80 ml Dichlormethan gelöst und mit 4,4 ml (31,5 mmol) Triethylamin versetzt. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 1,82 ml (23,5 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und dann nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wonach der Rückstand mittels Säulenchromatographie (n-Hexan – Essigsäureethylester – Chloroform 2:1:1) gereinigt und aus Hexan kristallisiert wird, was 2,9 g (40%) Produkt ergibt. Fp.: 100–102°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H), 1,48 (s, 2H), 1,77 (q, 4H), 2,05 (t, 4H), 2,17 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 6,66 (s, 1H).

(iii) [3-(Pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0043] Eine Mischung aus 1,04 g (3 mmol) 3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-1-adamantylmethansulfonat und 1,0 g (10,5 mmol) 2-Aminopyrimidin wird bei 140°C aufgeschmolzen. Nach 15 Minuten Rühren wird die Schmelze abgekühlt und mittels Säulenchromatographie (n-Hexan – Essigsäureethylester – Chloroform 2:1:1) gereinigt. Das Produkt ist eine weiße kristalline Substanz, 0,7 g (68%). Fp.: 163–165°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆): 1,36 (s, 9H), 1,52 (s, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,86 (d, 4H), 2,07 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,49 (t, 3H), 6,58 (s, 1H), 8,22 (d, 2H).

b.) N-Pyrimidin-2-yladamantan-1,3-diamindihydrochlorid

[0044] In der allgemeinen Formel (II) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung.

[0045] 700 mg (2 mmol [3-(Pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]carbamidsäure-tert-butylester werden in 25 ml 20%iger ethanolischer Chlorwasserstofflösung gelöst. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und bis zur Trockne eingedampft; der Rückstand wird mit Aceton behandelt, was eine weiße kristalline Substanz ergibt: 453 mg (68%). Fp.: 301–304°C. ¹H-NMR: (DMSO-d₆): 1,56 (q, 2H), 1,78 (s, 4H), 2,00 (q, 4H),

6,78 (t, 1H), 8,21 (br, 3H), 7,85 (br, 1H), 8,46 (d, 2H).

c.) (2S)-2-(Aminocarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

[0046] In der allgemeinen Formel (VII) steht Z für die Gruppe der Formel (A).

[0047] 5,7 g (22,7 mmol) (2S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-4,4-difluorprolin (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169) werden in 57 ml Dichlormethan gelöst, wonach die Lösung mit 3,8 ml (27,2 mmol) Triethylamin versetzt wird. Die erhaltene Mischung wird bei -15°C mit 3 ml (25 mmol) Pivaloylchlorid versetzt, wonach die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 1 Stunde gerührt und dann tropfenweise mit 7 ml 25%iger wässriger Ammoniaklösung versetzt und noch eine weitere Stunde gerührt wird. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser, mit 1 N Natriumhydroxidlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Produkt wird aus Diethylether kristallisiert, was 3,94 g (69%) des Titelprodukts ergibt. Fp.: $136\text{--}138^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,48 (s, 9H); 2,3-2,9 (m, 3- CH_2), 3,69 (br, Nebensignal) + 3,86 (m, Hauptsignal) (5- CH_2), 4,53 (br, 2-CH), 6,0 (br, Hauptsignal) + 6,81 (br, Nebensignal) (NH_2).

d.) (2S)-4,4-Difluorprolinamid-hydrochlorid

[0048] In der allgemeinen Formel (VIII) steht Z für die Gruppe der Formel (A).

[0049] 3,93 g (15,7 mmol) (2S)-2-(Aminocarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester werden in 75 ml 25%iger ethanolischer Chlorwasserstofflösung gelöst und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird mit 150 ml Diethylether versetzt, wonach die weiße kristalline Substanz abfiltriert wird, was 2,55 g (87%) Titelprodukt ergibt. Fp.: $232\text{--}233^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,43-2,51 (m, Nebensignal) + 2,81-3,05 (m, Hauptsignal) (3- CH_2), 3,71 (t, 2H, 5- CH_2), 4,46 (t, 1H, 2-CH), 7,81 (s, 1H) + 8,12 (s, 1H) (NH_2), 10,12 (br, 2H, NH_2^+).

e.) (2S)-1-(Chloracetyl)-4,4-difluorprolinamid

[0050] In der allgemeinen Formel (IX) steht Z für die Gruppe der Formel (A).

[0051] 2,54 g (13,6 mmol) (2S)-4,4-Difluorprolinamidhydrochlorid werden in 25 ml Dichlormethan gelöst und mit 4,1 ml (29,3 mmol) Triethylamin versetzt, wonach die Mischung bei einer Temperatur unter -10°C tropfenweise mit einer Lösung von 1,2 ml (15 mmol) Chloracetylchlorid in 20 ml Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 Stunde Rühren wird die Suspension auf 450 ml Essigsäureethylester gegossen und das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und mittels Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Chloroform und Methanol im Verhältnis 4:1 als Elutionsmittel gereinigt. Es werden 3,0 g (97%) farbloses Öl erhalten, das nach einigen Tagen Stehen kristallisiert. Fp.: $118\text{--}121^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,34-2,52 (m, 1H), + 2,66-2,83 (m, 1H) (3- CH_2), 4,07-4,29 (m, 2H, 5- CH_2), 4,40 (qv, 2H, CH_2Cl), 4,71 (m, 1H, 2-CH), 7,17 (br, 1H), + 7,42 (d, 1H) (NH_2).

f.) (2S)-1-(Chloracetyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril

[0052] In der allgemeinen Formel (III) steht Z für die Gruppe der Formel (A).

[0053] 10,4 g (40 mmol) (2S)-1-(Chloracetyl)-4,4-difluorprolinamid werden in 230 ml Dichlormethan gelöst, wonach die Lösung mit 13 ml (140 mmol) Phosphoroxidchlorid versetzt wird. Die Mischung wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dabei wird die Lösung gelb, und es fällt auch eine kleine Menge dunkles Harz aus. Die Lösung wird in einen größeren Behälter überführt, mit 50 g Kaliumcarbonat versetzt und 1 Stunde gerührt. Nach Abfiltrieren der festen Salze wird das Filtrat zu einem gelben Öl eingedampft, das aus n-Hexan kristallisiert. Das Rohprodukt wird mit 70 ml Diethylether behandelt, was 6,0 g (56%) weiße Kristallinsubstanz ergibt. Fp.: $86\text{--}87^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,76-2,98 (m, 2H, 3- CH_2), 3,92-4,26 (m, 2H, 5- CH_2), 4,46 (q, 2H, CH_2Cl), 5,11 (m, 1H, 2-CH)

g.) (2S)-4,4-Difluor-1-{N-[3-pyrimidin-2-ylamino]-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-3-carbonitril-dihydrochlorid-monohydrat

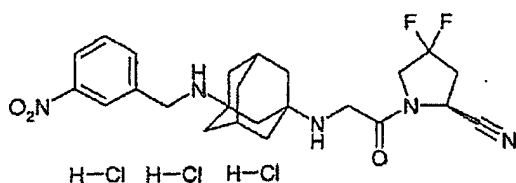
[0054] 424 mg (1,3 mmol) N-Pyrimidin-2-yladamantan-1,3-diamindihydrochlorid werden in 10 ml Dichlormethan suspendiert und mit 10 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Acetonitril gelöst, wonach die Lösung

mit 229 mg (1,1 mmol) (2S)-1-(Chloracetyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril und 0,42 ml (3 mmol) Triethylamin versetzt wird. Die Mischung wird 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml Dichlormethan gelöst, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der gelblich gefärbte Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Chloroform-Methanol 6:1) gereinigt, was das Produkt in Form eines Öls ergibt, das mit etherischer Salzsäure das Dihydrochloridsalz ergibt: 160 mg (29%), Fp.: 209–212°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,50 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,88 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 2,31 (s, 4H), 2,84-2,93 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,01-4,17 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,61 (b, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 2H).

Beispiel 2.

(2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(3-nitrobenzyl)amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril-trihydrochlorid

[0055] In der allgemeinen Formel (I) steht R für eine 3-Nitrobenzylgruppe, B für die Gruppe der Formel (1) und Z für die Gruppe der Formel (A).



a.) N-(3-Nitrobenzyl)adamantan-1,3-diamin

[0056] In der allgemeinen Formel (II) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung.

[0057] 287 mg (1,2 mmol) 1,3-Diaminoadamantan-dihydrochlorid (Chem. Ber. 1941, 1769) werden in 30 ml Dichlormethan suspendiert und mit 30 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml Toluol gelöst, wonach die Lösung mit 90 mg (0,6 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd und 10 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat ersetzt wird. Die Mischung wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann eingedampft, wonach der Rückstand in 30 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 114 mg (3 mmol) Natriumborhydrid versetzt wird. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Chloroform-Methanol-25% wäßrige Ammoniaklösung 9:1:0,05) gereinigt. Das Produkt wird in Form eines dicken Öls erhalten, das nach Stehen kristallisiert: 93 mg (26%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,40 (m, 10H), 1,46 (s, 2H), 2,08 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

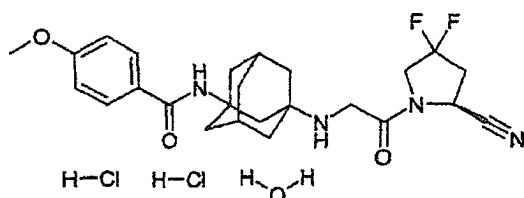
b.) (2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(3-nitrobenzyl)amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril-trihydrochlorid

[0058] 90 mg (0,3 mmol) N-(3-Nitrobenzyl)adamantan-1,3-diamin und 50 mg (0,24 mmol) (2S)-1-(Chloracetyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril werden in Acetonitril gelöst, wonach die Lösung mit 300 mg (0,75 mmol) polymergebundenen 2-tert-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorin (PBEMP) versetzt wird. Die Mischung wird 4 Stunden bei 70°C und dann 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Abfangharzes wird das Filtrat eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Chloroform-Methanol 6:1) gereinigt. Nach Ansäuern des gebildeten Öls mit etherischer Salzsäure wird die Titelverbindung erhalten: 41 mg (29%), Fp.: 226–229°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,57 (s, 2H), 1,95 (d, 8H), 2,45 (d, 4H), 2,91 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,33 (m, 4H), 5,21 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,41 (b, 2H), 9,77 (b, 2H).

Beispiel 3.

N-(3-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-1-adamantyl)-4-methoxybenzamid-dihydrochlorid-monohydrat

[0059] In der allgemeinen Formel (I) steht R für eine 4-Methoxybenzoylgruppe, B für die Gruppe der Formel (1) und Z für die Gruppe der Formel (A).



a.) N-(3-Amino-1-adamantyl)-4-methoxybenzamid

[0060] In der allgemeinen Formel (II) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung.

[0061] Aus 487 mg (2 mmol) 1,3-Diaminoadamantan-dihydrochlorid wird wie in Beispiel 2/a.) beschrieben die freie Base hergestellt. Sie wird in 20 ml Dichlormethan gelöst, wonach die Lösung mit 253 mg (2,1 mmol) polymergebundenen Diethylamin (PS-DIEA) versetzt wird und die Mischung bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 119 mg (0,7 mmol) p-Anisoylchlorid in 20 ml Dichlormethan versetzt wird. Nach 24 Stunden Rühren werden die festen Substanzen abfiltriert, wonach das Filtrat eingedampft wird. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Chloroform-Methanol-25%ige wäßrige Ammoniaklösung 9:1:0,1) gereinigt: 132 mg (63%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,41 (m, 6H), 1,89 (d, 6H), 2,11 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,76 (d, 2H).

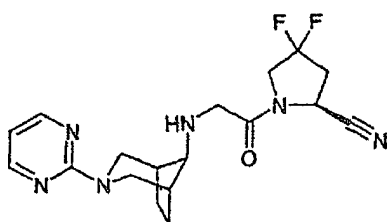
b.) N-(3-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-1-adamantyl)-4-methoxybenzamid-dihydrochlorid-monohydrat

[0062] 132 mg (0,45 mmol) N-(3-Amino-1-adamantyl)-4-methoxybenzamid werden wie in Beispiel 2/b.) beschrieben in Gegenwart von 340 mg (1,32 mmol) PS-DIEA in 25 ml Acetonitril mit 87 mg (0,42 mmol) (2S)-1-(Chloroacetyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril umgesetzt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (Chloroform-Methanol-25%ige wäßrige Ammoniaklösung 9:1:0,1) und Ansäuern mit etherischer Salzsäure wird die Titelverbindung erhalten: 90 mg (46%). Fp.: 160–161°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,60 (dd, 2H), 1,85 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 9,41 (b, 2H), 9,02 (b, 2H).

Beispiel 4.

(2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)exo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril

[0063] In der allgemeinen Formel (I), steht R für eine Pyrimidin-2-yl-Gruppe, B für die Gruppe der Formel (3) und Z für die Gruppe der Formel (A).



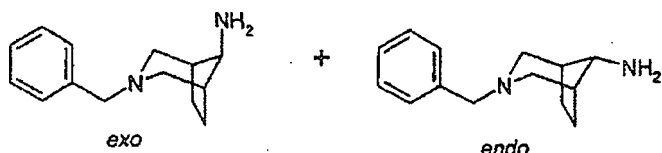
a.) (3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)exo-carbamidsäure-tert-butylester

[0064] In der allgemeinen Formel (V) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung, und Y steht für eine tert-Butoxycarbonylgruppe.

(i) 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-onoxim

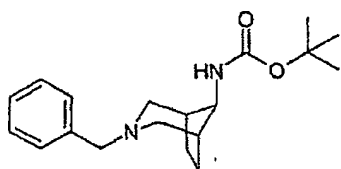
[0065] Eine Mischung aus 19 g (88 mmol) 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-on (J. Med. Chem. 1994, 37, 2831), 200 ml Ethanol, 8,78 g (126,4 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 13 ml Pyridin wird auf einem 100°C heißen Ölbad erhitzt und gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird mit 65 ml 2,5 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt, wonach die erhaltene Lösung mit 3 × 120 ml Essigsäureethylester extrahiert wird. Das Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird mittels Säulenchromatographie (n-Hexan – Essigsäureethylester von 9:1 bis 1:1) gereinigt, was 11,05 g (54%) weiße, kristalline Substanz ergibt. Fp.: 92–95°C. (MH⁺) = 231.

(ii) 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-exo-amin und 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-endo-amin



[0066] 11,05 g (48 mmol) 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-onoxim werden bei Raumtemperatur in 300 ml n-Pentanol gelöst. Die siedende Lösung wird unter Stickstoffstrom und intensivem Rühren in einigen Portionen mit 12 g (52 mmol) Natriummetall in kleinen Stücken versetzt. Danach wird die Reaktionsmischung noch eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf 250 ml kaltes Wasser gegossen. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 100 ml kaltem Wasser gewaschen und mit 3 × 100 ml 2N Salzsäure extrahiert. Die saure Lösung wird unter Kühlen vorsichtig mit festem Kaliumhydroxid alkalisch gestellt (pH = 13), wonach die Mischung mit Dichlormethan extrahiert wird. Das Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan – Methanol von 95:5 bis 4:1) gereinigt, was separat 4,52 g (44%) des exo-Isomers (Fp. 61–63°C) und 1,07 g (10%) des endo-Isomers (Fp. 70–72°C) ergibt. (MH⁺) = 217.

(iii) (3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-exo-carbamidsäure-tert-butylester



[0067] 4,50 g (21 mmol) 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-exo-amin werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und unter Kühlen mit einer Lösung von 5,71 g (26 mmol) Di-tert-butylcarbonat in 10 ml Dichlormethan versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gelöst, eingedampft und aus n-Hexan kristallisiert, was 5,47 g (83%) ergibt. Fp.: 118–119°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,40 (s, 9H), 1,58–1,67 (m, 4H), 2,00 (s, 2H), 2,28 (dd, 2H), 2,45 (d, 2H), 3,37 (d, 1H), 3,46 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,19–7,30 (m, 5H). (MH⁺) = 317.

(iv) 3-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl-exo-carbamidsäure-tert-butylester

[0068] 5,4 g (17 mmol) (3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)exo-carbamidsäure-tert-butylester werden in 50 ml Methanol gelöst, wonach die Lösung mit 1,8 g 10% Palladium auf Kohle versetzt und die Mischung unter geringem Druck (3–5 atm) hydriert wird. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus einer Mischung aus Diethylether und n-Hexan kristallisiert, was 3,85 g (96%) Produkt ergibt. Fp.: 93–94°C. (MH⁺) = 227.

(v) (3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-exo-carbamidsäure-tert-butylester

[0069] Eine Mischung aus 2,32 g (10 mmol) 3-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl-exo-carbamidsäure-tert-butylester, 1,15 g (10 mmol) 2-Chlorpyrimidin, 1,8 ml (12 mmol) DBU und 20 ml Acetonitril wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft, wonach der Rückstand nach Zugabe von 20 ml Wasser mit 3 × 10 ml Dichlormethan extrahiert wird. Das Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 1,91 g (61%) weißes, kristallines Produkt ergibt. Fp.: 145–146°C. (MH⁺) = 305.

b.) 3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-exo-amin

[0070] In der allgemeinen Formel (II) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung.

[0071] Eine Lösung von 2,1 g (6,9 mmol) (3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-exo-carbamidsäure-tert-butylester in 35 ml Dichlormethan wird mit 16,1 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Nach Einstellung des pH-Werts auf pH = 9 mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung unter Kühlung wird die Mischung dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in n-Hexan suspendiert, und nach Abkühlen wird die feste Substanz abfiltriert und getrocknet, was 0,63 g (45%) weiße

Kristalle ergibt. Fp.: 105–107°C. (MH⁺) = 205.

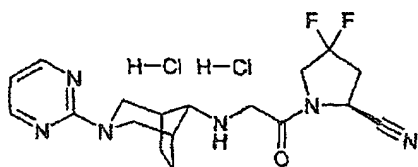
c.) (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)exo-aminoacetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril

[0072] 204 mg (1,0 mmol) 3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-endo-amin und 208 mg (1 mmol) (2S)-1-(Chloracetyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril und 0,25 ml (1,8 mmol) Triethylamin werden wie in Beispiel 1/g) beschrieben in Acetonitril umgesetzt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan – Methanol 9:1) und Behandlung mit n-Hexan wird weißes kristallines Produkt erhalten: 200 mg (53%). Fp.: 50–52°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,44 (td, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,42 (br, 1H), 2,81 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 4,18 (m, 1H), 5,08 (dd, 1H), 6,56 (t, 1H), 8,32 (d, 2H). (MH⁺) = 377.

Beispiel 5.

(2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)endo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril-dihydrochlorid

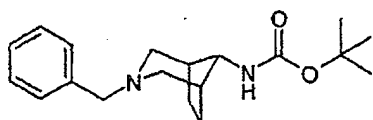
[0073] In der allgemeinen Formel (I) steht R für eine Pyrimidin-2-ylgruppe, B für die Gruppe der Formel (2) und Z für die Gruppe der Formel (A).



a.) (3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)endo-carbamidsäure-tert-butylester

[0074] In der allgemeinen Formel (V) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung, und Y steht für eine tert-Butoxycarbonylgruppe.

(i) (3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-endo-carbamidsäure-tert-butylester



[0075] Aus 1,0 g (4,6 mmol) in Schritt 2/a./ii) erhaltenem 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-endo-amin werden mit Di-tert-butylcarbonat gemäß Schritt 2/a./iii) 1,02 g (70%) des Titelprodukts erhalten. Fp.: 127–129°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H), 1,53–1,57 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 2,07 (d, 2H), 2,58 (dd, 2H), 3,24 (d, 1H), 3,44 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,12–7,32 (m, 5H) (MH⁺) = 317

(ii) 3-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl-endo-carbamidsäure-tert-butylester

[0076] Nach der in Schritt 4/a./iv) beschriebenen Methode werden aus 1,0 g (3,2 mmol) (3-Benzyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-endo-carbamidsäure-tert-butylester nach Debenzylierung 0,71 g (98%) des Titelprodukts erhalten. (MH⁺) = 227.

(iii) (3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-endo-carbamidsäure-tert-butylester

[0077] Nach der in Schritt 4/a./v) beschriebenen Methode werden aus 0,7 g (3,1 mmol) 3-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl-endo-carbamidsäure-tert-butylester mit 2-Chlorpyrimidin 0,87 g (92%) Titelprodukt in Form eines Öls erhalten. (MH⁺) = 305.

b.) 3-(Pyrimidin-2-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-endo-amin

[0078] In der allgemeinen Formel (II) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung.

[0079] Nach der in Schritt 4/b.) beschriebenen Methode werden aus 0,87 g (2,9 mmol) (3-Pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-endo-carbamidsäure-tert-butylester nach Hydrolyse 0,49 g (83%) Titelprodukt erhalten. (MH⁺) = 205.

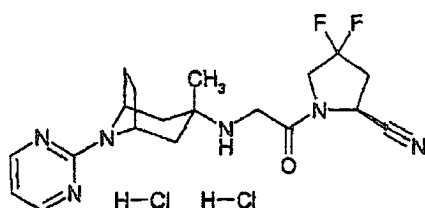
c.) (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)endo-aminoacetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril-dihydrochlorid

[0080] Nach der in Schritt 4/c.) beschriebenen Methode wird aus 204 mg (1,0 mmol) 3-(Pyrimidin-2-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-endo-amin und 208 mg (1 mmol) (2S)-1-(Chloracetyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril als Titelprodukt in Form des Hydrochloridsalzes erhalten. Ausbeute: 152 mg (34%), Fp. > 300°C. ¹H-NMR (DM-SO-d₆): 1,44 (d, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,86-3,00 (m 4H), 4,09-4,21 (m, 4H), 4,38-4,48 (m, 3H), 5,21 (dd, 1H), 6,71 (t, 1H), 8,39 (d, 2H), 9,11 (d, 2H). (MH⁺) = 377.

Beispiel 6.

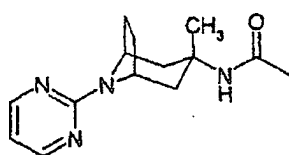
(2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-methyl-8-pyrimidin-2-yl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)exo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril-dihydrochlorid

[0081] In der allgemeinen Formel (I) steht R für eine Pyrimidin-2-ylgruppe, B für die Gruppe der Formel (5) und Z für die Gruppe der Formel (A).

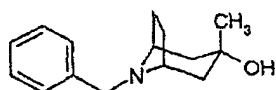


a.) N-(3-Methyl-8-pyrimidin-2-yl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid

[0082] In der allgemeinen Formel (V) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung, und Y steht für eine Acetylgruppe.

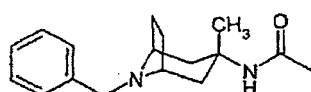


(i) 8-Benzyl-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



[0083] Zu einer Lösung von 16,00 g (74 mmol) 8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on (J. C. S. Perkin I, 1997, 1307) in 270 ml trockenem Tetrahydrofuran werden unter Stickstoffatmosphäre bei -20°C mit einer Spritze 38 ml (330 mmol) Methylmagnesiumbromid getropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei -20°C gerührt, dann auf Raumtemperatur kommen gelassen und noch 16 Stunden gerührt. Dann wird die Mischung mit 900 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 300 ml Diethylether versetzt. Nach Mischen und Trennung wird die wäßrige Phase mit 3 × 100 ml Dichlormethan extrahiert, wonach die Dichlormethanphase mit 100 ml gesättigtem Natriumchlorid gewaschen wird. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Chloroform). Bei einem Produkt handelt es sich um 5,95 g (35%) ölige Substanz. (MH⁺) = 232.

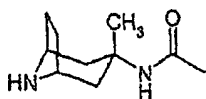
(ii) N-(8-Benzyl-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetamid



[0084] 3,0 g (13 mmol) 8-Benzyl-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol werden in 15 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wird unter Kühlung und Rühren vorsichtig tropfenweise mit 12,2 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt (t < 30°C), wonach die Mischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Dann wird die Reaktionsmischung auf 100 g Eis gegossen. Der pH-Wert der Lösung wird mit 50%igem Kaliumhydroxid auf

pH = 10 eingestellt. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert, wonach das Extrakt mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft wird. Der Rückstand wird aus einer Mischung aus n-Hexan und Ether kristallisiert, was 2,11 g (59%) weiße kristalline Substanz ergibt. Fp.: 151–155°C. (MH⁺) = 273.

(iii) N-(3-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-exo-yl)acetamid



[0085] 2,10 g (7,7 mmol) N-(8-Benzyl-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-exo-yl)acetamid werden wie im Schritt 4/a./iv) beschrieben hydriert. Nach Debenzilyerung werden 1,20 g (86%) des Titelprodukts erhalten. Fp.: 63–65°C. (MH⁺) = 183.

(iv) N-(3-Methyl-8-pyrimidin-2-yl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-exo-yl)acetamid

[0086] 1,20 g (6,6 mmol) (3-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-exo-yl)acetamid, 0,76 g (6,6 mmol) 2-Chlorpyrimidin und 1,18 ml (7,9 mmol) DBU werden in n-Pentanol 8 Stunden unter Rückflußbedingungen erhitzt. Die Reaktionsmischung wird wie im Schritt 4/a./v) aufgearbeitet, was 0,89 g (52%) weiße kristalline Substanz ergibt. Fp.: 175–176°C. (MN⁺) = 261.

b.) 3-Methyl-8-pyrimidin-2-yl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-exo-amin

[0087] In der allgemeinen Formel (II) besitzen R und B die oben angegebene Bedeutung.

[0088] 0,89 g (3,4 mmol) N-(3-Methyl-8-pyrimidin-2-yl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-exo-yl)acetamid werden in 35 ml 2N Salzsäure 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 20%iger Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt (pH = 11) und mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Das Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether suspendiert und filtriert; die Mutterlauge wird eingedampft, was 130 mg (18%) des Produkts in Form von blaßgelbem Öl ergibt. (MH⁺) = 219.

c.)

(2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-methyl-8-pyrimidin-2-yl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)exo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril-dihydrochlorid

[0089] Nach der im Schritt 4/c.) beschriebenen Methode werden aus 110 mg (0,5 mmol) 3-Methyl-8-pyrimidin-2-yl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-amin und 104 mg (0,5 mmol) (2S)-1-(Chloracetyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril 59 mg (30%) weißes, kristallines Produkt isoliert. Fp.: 169–172°C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,81 (s, 3H), 1,62–1,73 (m, 5H), 1,80 (m, 2H), 2,18 (d, 2H), 2,79- (m, 2H), 3,37–3,45 (m, 2H), 4,04 (ddd, 1H), 4,30 (ddd, 1H), 4,55 (m, 2H), 5,09 (dd, 1H), 6,57 (t, 1H), 8,32 (d, 2H). (MH⁺) = 391.

[0090] Die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden gemäß Beispiel 1–6 in Tabelle 1 hergestellt.

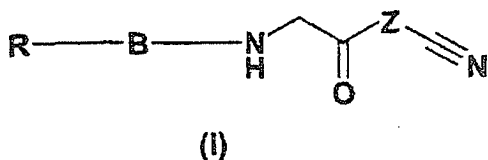

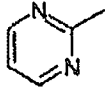



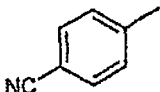
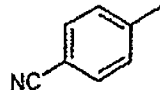
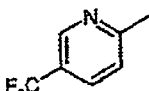
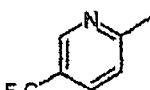
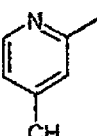
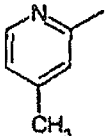

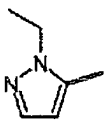
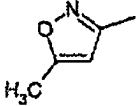
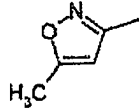
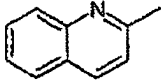
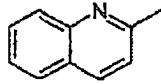
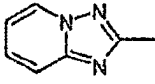
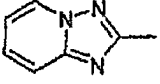
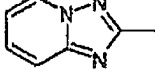
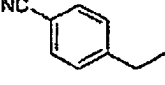
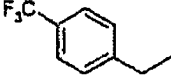
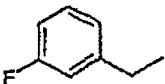
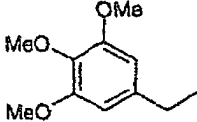
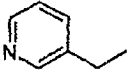
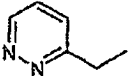
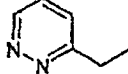
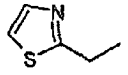
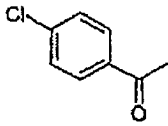
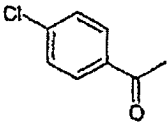
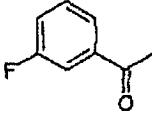
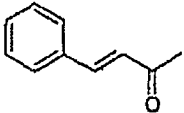
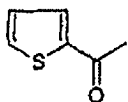
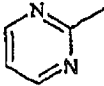
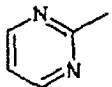
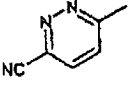
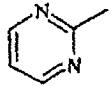
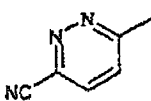
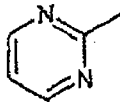


Tabelle 1.

Beispiel	R	B	Z	Schmelzpunkt, Zusammen- setzung
7		(1)	(B)	151-154°C
8		(1)	(D)	75-78°C
9		(1)	(E)	205-207°C (Trihydrochlorid)
10		(1)	(A)	208°C (Trihydrochlorid)
11		(1)	(A)	227-228°C (Dihydrochlorid)
12		(1)	(A)	205-208°C (Trihydrochlorid)
13		(1)	(A)	220-221°C (Trihydrochlorid)
14		(1)	(A)	220°C (Trihydrochlorid)
15		(1)	(B)	218°C (Trihydrochlorid)
16		(1)	(A)	233-235 °C (Dihydrochlorid)
17		(1)	(C)	90-92°C (Trihydrochlorid)

Beispiel	R	B	Z	Schmelzpunkt, Zusammen- setzung
18		(1)	(A)	248-249 °C (Trihydrochlorid)
19		(1)	(A)	209-212 °C (Trihydrochlorid)
20		(1)	(A)	198-199 °C (x 2,5 HCl)
21		(1)	(D)	192-195 °C (Trihydrochlorid)
22		(1)	(A)	241-244 °C (Trihydrochlorid)
23		(1)	(B)	153-154 °C (Trihydrat)
24		(1)	(A)	222-224 °C (Trihydrochlorid)
25		(1)	(B)	86-88 °C (Monohydrat)
26		(1)	(D)	224-227 °C (Trihydrochlorid)
27		(1)	(A)	226-231 °C (Trihydrochlorid)
28		(1)	(A)	226-227 °C (Trihydrochlorid)
29		(1)	(A)	224-228 °C (Trihydrochlorid)
30		(1)	(A)	221-224 °C (Trihydrochlorid)

Beispiel	R	B	Z	Schmelzpunkt, Zusammen- setzung
31		(1)	(A)	237-238°C (Trihydrochlorid + 1,5H ₂ O)
32		(1)	(A)	242-243°C (Pentahydrochlorid)
33		(1)	(D)	241-242°C (Trihydrochlorid -dihydrat)
34		(1)	(A)	225-228°C (Trihydrochlorid)
35		(1)	(A)	178-180°C (Hydrochlorid -hydrat)
36		(1)	(D)	185°C (Hydrochlorid -dihydrat)
37		(1)	(A)	212-214°C (Hydrochlorid -dihydrat)
38		(1)	(A)	191-193°C (Dihydrochlorid -hydrat)
39		(1)	(A)	215-216°C (Hydrochlorid-hydrat)
40		(2)	(C)	149-152°C
41		(3)	(C)	154-155°C (Hydrochlorid)
42		(3)	(A)	157-160°C (Hydrochlorid)
43		(4)	(A)	168-170°C (Dihydrochlorid)

Beispiel	R	B	Z	Schmelzpunkt, Zusammen- setzung
44		(4)	(A)	169-171°C (Dihydrochlorid)
45		(4)	(C)	153-155°C (Hydrochlorid)

[0091] Nach den für die Beispiele 1/a.) beschriebenen Verfahrensweisen wurden die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (V), worin B für eine Gruppe der Formel (1) steht, hergestellt.

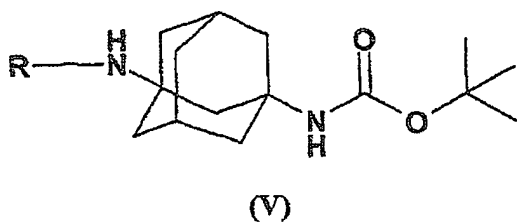
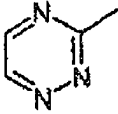
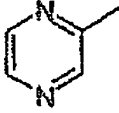
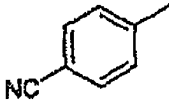
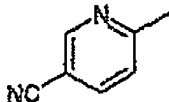
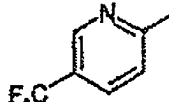
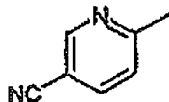
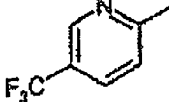
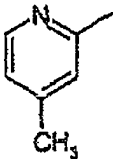
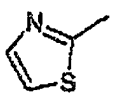
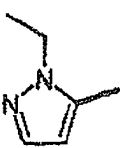
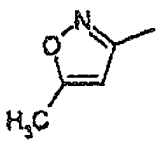
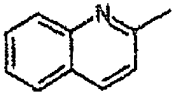
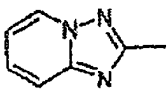
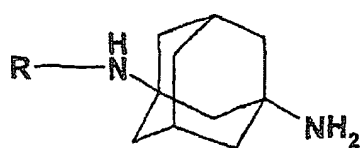


Tabelle 2

Beispiel	R	Schmelzpunkt
2.1.		191-193°C
2.2.		169-171°C
2.3.		184-186°C
2.4.		169-171°C
2.5.		191-192°C
2.6.		149-152°C
2.7.		154-155°C



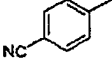
Beispiel	R	Schmelzpunkt
2.8.		175-177°C
2.9.		173-175°C
2.10.		115-118°C
2.11.		182-183°C
2.12.		173-175°C
2.13.		184-186°C

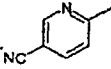
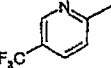
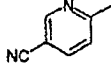
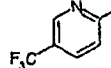
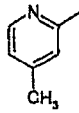



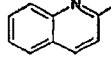
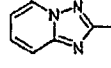
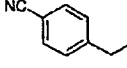
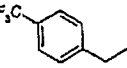
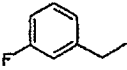
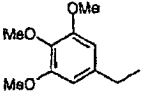
[0092] Nach den für die Beispiele 1/b.), 2/a.) und 3/a.) beschriebenen Verfahrensweisen wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II), worin B für eine Gruppe der Formel (1) steht, hergestellt.

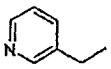
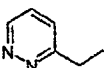
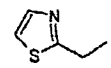
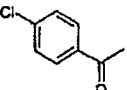
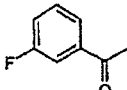
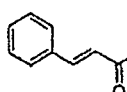
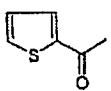


(II)

Tabelle 3

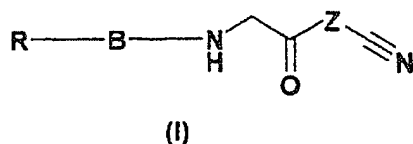
Beispiel	R	Charakterisierung (Fp. oder aromatische Protonen gemäß $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$)
3.1.		8,20 (d, 1H), 8,51 (d, 1H)
3.2.		7,54 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H)
3.3.		6,72 (d, 2H), 7,31 (d, 2H)

Beispiel	R	Charakterisierung (Fp. oder aromatische Protonen gemäß $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$)
3.4.		6,53 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H)
3.5.		114-115°C
3.6.		149-152°C
3.7.		154-155°C
3.8.		115-117°C
3.9.		6,52 (d, 1H), 6,95 (d, 1H)
3.10.		1,15 (t, 3H), 3,87 (q, 2H), 5,52 (d, 1H), 7,09 (d, 1H)
3.11.		2,19 (s, 3H), 5,71 (s, 1H)
3.12.		135-137 °C
3.13.		6,84 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,56 (d, 1H)
3.14.		108-112°C
3.15.		7,59 (dd, 4H)
3.16.		7,26 (m, 1H), 7,49 (t, 2H), 7,63 (d, 2H)
3.17.		3,66 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 7,11 (s, 2H)

Beispiel	R	Charakterisierung (Fp. oder aromatische Protonen gemäß $^1\text{H-NMR}[\text{DMSO-d}_6\text{]})$
3.18.		7,30 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,50 (s, 1H)
3.19.		7,60 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,06 (d, 1H)
3.20.		7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 1H)
3.21.		7,46 (dd, 2H), 7,77 (dd, 2H)
3.22.		7,32 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,60 (m, 2H)
3.23.		6,60 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,50 (m, 2H)
3.24.		7,10 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H)

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin R für

- eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinolinylnyl-, Isochinolinylnyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazinyl-, Chinazolinylnyl-, Chinoxalinylnyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzisoxazolylgruppierung steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen oder eines oder zwei der folgenden Atome mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidogruppe, Cyanogruppe; oder
- eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder
- eine $\text{R}_{1a}\text{-CH}_2\text{-}$ Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazyl-, Chinazolinylnyl-, Chinoxalinylnyl-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen; oder
- eine $\text{R}^{1a}\text{R}^2\text{-CH}$ -Gruppe, mit R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazinyl-, Chinazolinylnyl-, Chinoxalinylnyl-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, und R^2 in der Be-

deutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder

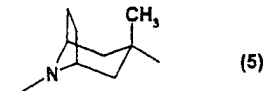
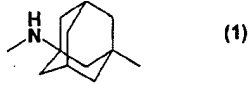
– eine R^{1b}-CO-Gruppe, mit

R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl- oder Chinoxalylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxygruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen, oder eine Aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Furylgruppe; oder

– eine p-Toluolsulfonylgruppe

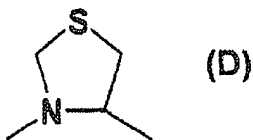
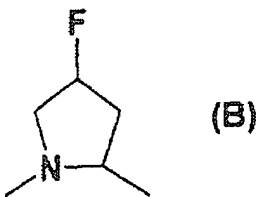
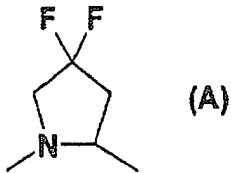
steht;

B für eine Gruppe der Formel (1), (2), (4) oder (5)



steht;

– Z für eine Gruppe der Formel (A), (B) oder (D)



steht;

und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R für

– eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazinyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzi-

soxazolylgruppierung steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen oder eines oder zwei der folgenden Atome mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidogruppe, Cyanogruppe; oder

– eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder

– eine R_{1a} -CH₂-Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen; oder

– eine $R^{1a}R^2$ -CH-Gruppe, mit

R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, und R^2 in der Bedeutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder

– eine R^{1b} -CO-Gruppe, mit

R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl- oder Chinoxalylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxygruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen, oder eine Aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Furylgruppe; steht;

– B für eine Gruppe der Formel (1), (2), (4) oder (5) steht;

– Z für eine Gruppe der Formel (A) steht;

und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R für

– eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazinyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzisoxazolylgruppierung steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen oder eines oder zwei der folgenden Atome mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidogruppe, Cyanogruppe; oder

– eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder

– eine R_{1a} -CH₂-Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen; oder

– eine $R^{1a}R^2$ -CH-Gruppe, mit

R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, und R^2 in der Bedeutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder

– eine R^{1b} -CO-Gruppe, mit

R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl- oder Chinoxalylgruppierung, unabhängig

voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxygruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen, oder eine Aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Furylgruppe; steht;
 – B für eine Gruppe der Formel (1), (2), (4) oder (5) steht;
 – Z für eine Gruppe der Formel (B) steht;
 und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R für

– eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinolinylnyl-, Isochinolinylnyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazinyl-, Chinazolinylnyl-, Chinoxalinylnyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzisoxazolylgruppierung steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen oder eines oder zwei der folgenden Atome mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidogruppe, Cyanogruppe; oder

– eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder

– eine R_{1a}-CH₂-Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazyl-, Chinazolinylnyl-, Chinoxalinylnyl-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen; oder

– eine R^{1a}R²-CH-Gruppe, mit

R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazyl-, Chinazolinylnyl-, Chinoxalinylnyl-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, und R² in der Bedeutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder

– eine R^{1b}-CO-Gruppe, mit

R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazyl-, Chinazolinylnyl- oder Chinoxalinylnylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxygruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen, oder eine Aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Furylgruppe; steht;

– B für eine Gruppe der Formel (1), (2), (4) oder (5) steht;

– Z für eine Gruppe der Formel (D) steht;

und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R für

– eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinolinylnyl-, Isochinolinylnyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazinyl-, Chinazolinylnyl-, Chinoxalinylnyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzisoxazolylgruppierung steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen oder eines oder zwei der folgenden Atome mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidogruppe, Cyanogruppe; oder

– eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder

– eine R_{1a}-CH₂-Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolinylnyl-, Phthalazyl-, Chinazolinylnyl-, Chinoxalinylnyl-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-

oder Cyanogruppen; oder

– eine $R^{1a}R^2$ -CH-Gruppe, mit

R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, und R^2 in der Bedeutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder

– eine R^{1b} -CO-Gruppe, mit

R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl- oder Chinoxalylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxygruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen, oder eine Aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Furylgruppe; steht;

– B für eine Gruppe der Formel (1) steht;

– Z für eine Gruppe der Formel (A), (B) oder (D) steht;

und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R für

– eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazinyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzisoxazolylgruppierung steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen oder eines oder zwei der folgenden Atome mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidogruppe, Cyanogruppe; oder

– eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder

– eine R_{1a} -CH₂-Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen; oder

– eine $R^{1a}R^2$ -CH-Gruppe, mit

R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, und R^2 in der Bedeutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder

– eine R^{1b} -CO-Gruppe, mit

R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl- oder Chinoxalylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxygruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen, oder eine Aminogruppe oder eine heterocyclische Gruppe, vorzugsweise eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Furylgruppe;

steht;

– B für eine Gruppe der Formel (2) steht;

– Z für eine Gruppe der Formel (A), (B) oder (D) steht;

und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R für

– eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-,

Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Cinnoliny-, Phthalazinyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzisoxazolylgruppierung steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen oder eines oder zwei der folgenden Atome mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidogruppe, Cyanogruppe; oder

– eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder

– eine R_{1a} -CH₂-Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnoliny-, Phthalazyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen; oder

– eine $R^{1a}R^2$ -CH-Gruppe, mit

R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnoliny-, Phthalazyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, und R^2 in der Bedeutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder

– eine R^{1b} -CO-Gruppe, mit

R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnoliny-, Phthalazyl-, Chinazoliny- oder Chinoxaliny-gruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxygruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen, oder eine Aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Furylgruppe; steht;

– B für eine Gruppe der Formel (4) steht;

– Z für eine Gruppe der Formel (A), (B) oder (D) steht;

und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R für

– eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Tetrazolyl-, Triazinyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Cinnoliny-, Phthalazinyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzoxazolyl- oder Benzisoxazolylgruppierung steht; gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen oder eines oder zwei der folgenden Atome mono- oder disubstituiert: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, Halogenatom, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Carboxamidogruppe, Cyanogruppe; oder

– eine Phenylgruppe, die unabhängig voneinander durch eine oder zwei der folgenden Gruppen mono- oder disubstituiert ist: C1-4-Alkylgruppe, C1-4-Alkoxygruppe, C1-4-Alkylendioxygruppe, Trihalogenmethylgruppe, Methylthiogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, C2-5-Alkylcarbonylgruppe, C2-5-Alkoxy-carbonylgruppe, C2-8-Dialkylaminogruppe; oder

– eine R_{1a} -CH₂-Gruppe, mit R_{1a} in der Bedeutung Wasserstoff, C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnoliny-, Phthalazyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Thienyl-, Furyl- oder p-Tolylsulfonylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen; oder

– eine $R^{1a}R^2$ -CH-Gruppe, mit

R^{1a} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Phenylpropyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnoliny-, Phthalazyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Thienyl- oder Furylgruppe, unabhängig voneinander substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxy-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, oder eine Phenylcarbonylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkylendioxy-, Halogen-, Trihalogenmethyl-, Nitro-, Amino- oder Cyanogruppen, und R^2 in der Bedeutung Wasserstoff oder Methylgruppe; oder

- eine R^{1b}-CO-Gruppe, mit
 - R^{1b} in der Bedeutung C1-4-Alkylgruppe oder Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Phenylethenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Cinnolyl-, Phthalazyl-, Chinazolyl- oder Chinoxalylgruppierung, unabhängig voneinander substituiert durch eine oder mehrere C1-4-Alkyl-, C1-4-Alkoxy-, C1-4-Alkylendioxygruppen, ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Trihalogenmethyl-, Nitro- oder Cyanogruppen, oder eine Aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Thienyl- oder Furylgruppe; steht;
 - B für eine Gruppe der Formel (5) steht;
 - Z für eine Gruppe der Formel (A), (B) oder (D) steht;
- und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 besitzt, B für eine Gruppe der Formel (1), (2), (4) oder (5) steht und Z für eine Gruppe der Formel (A), (B) oder (D) steht; und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 besitzt, B für eine Gruppe der Formel (1) steht und Z für eine Gruppe der Formel (A), (B) oder (D) steht; und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin R die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 besitzt, B für eine Gruppe der Formel (2) oder (4) steht und Z für eine Gruppe der Formel (A) steht; und Isomere, Salze und Solvate der obigen Verbindungen sowie Solvate ihrer Salze.

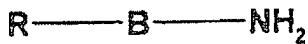
12. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1:

(2S)-4,4-Difluor-1-{N-[3-(pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(3-nitrobenzyl)amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 N-(3-{[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino}-1-adamantyl)-4-methoxybenzamid
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-endo-aminoacetyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S,4S)-4-Fluor-1-{N-[3-(pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (4R)-3-{N-[3-(pyrimidin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}-1,3-thiazolidin-4-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-{N-[3-(1,2,4-triazin-3-yl-amino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-{N-[3-(pyrazin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-1-(N-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]-1-adamantyl}-glycyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril
 6-[(3-{[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino}-1-adamantyl)amino]nicotinonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-{[5-(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]amino}-1-adamantyl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S,4S)-4-Fluor-1-[N-(3-{[5-(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]amino}-1-adamantyl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-{N-[3-(1,3-thiazol-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-1-(N-{3-[(1-Ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-1-adamantyl}glycyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(5-methylisoxazol-3-yl)-amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-{N-[3-(chinolin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S,4S)-4-Fluor-1-{N-[3-(chinolin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-{N-[3-([1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyridin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S,4S)-4-Fluor-1-{N-[3-([1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino)-1-adamantyl]glycyl}pyrrolidin-2-carbonitril
 (4R)-3-{N-[3-([1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-amino)-1-adamantyl]glycyl}-1,3-thiazolidin-4-carbonitril
 (2S)-1-(N-{3-[(4-Cyanobenzyl)amino]-1-adamantyl}glycyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-{[4-(trifluormethyl)-benzyl]amino}-1-adamantyl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(3-fluorbenzyl)amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(pyridazin-3-ylmethyl)-amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 (2S)-4,4-Difluor-1-(N-{3-[(1,3-thiazol-2-yl-methyl)amino]-1-adamantyl}glycyl)pyrrolidin-2-carbonitril
 4-Chlor-N-(3-{[2-(2-cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino}-1-adamantyl)benzamid
 N-(3-{[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino}-1-adamantyl)-3-fluorbenzamid
 (2E)-N-(3-{[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino}-1-adamantyl)-3-phenylacrylamid

N-(3-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-1-adamantyl)thiophen-2-carboxamid
 (2S)-4,4-Difluor-1-[N-(3-pyrimidin-2-yl-3-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl)glycyl]pyrrolidin-2-carbonitril
 6-(9-[[2-(2-Cyano-(2S)-4,4-difluorpyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-3-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)pyrida-
 zin-3-carbonitril
 und ihre Salze und Solvate sowie Solvate dieser Salze.

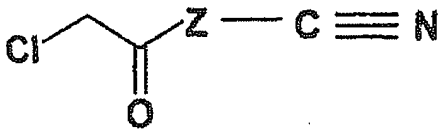
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R, B und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder die Isomere oder Solvate davon in Form der freien Verbindung oder ihres Salzes und mindestens einen pharmazeutisch akzeptierten Hilfsstoff bzw. mindestens ein pharmazeutisch akzeptiertes Verdünnungsmittel enthält.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R, B und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin R und B die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



(III)

worin Z die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und die resultierende Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ihr Salz aus der Reaktionsmischung isoliert.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und B eine Gruppe der Formel (1) bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man die verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (II), worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und B eine Gruppe der Formel (1) bedeutet, aus einem 3-Hydroxy-1-aminoadamantan über die auf Seite 11 der vorliegenden Beschreibung beschriebene Reaktionsroute herstellt.

16. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R, B und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die zur Inhibierung der Aktivität des Enzyms DPP-IV und somit zur Behandlung von mit der Konzentration des Enzyms DPP-IV in Zusammenhang stehenden Erkrankungen geeignet ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen