



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 17 555 T2 2008.10.23

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 565 442 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 17 555.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP03/10930

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 750 676.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/029026

(86) PCT-Anmeldetag: 25.09.2003

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 08.04.2004

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.08.2005

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 14.11.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 23.10.2008

(51) Int Cl.⁸: C07D 213/82 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0222493 27.09.2002 GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

EATHERTON, Andrew John, Welwyn,
Hertfordshire AL6 9AR, GB; GIBLIN, Gerard
Martin, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, GB;
JANDU, Karamjit Singh, Welwyn, Hertfordshire
AL6 9AR, GB; MITCHELL, William Leonard,
Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, GB; NAYLOR,
Alan c/o GlaxoSmi, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY, GB; PALOMBI, Giovanni c/o NiKem Re,
I-20021 Milan, IT; RAWLINGS, Derek Anthony,
Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, GB; SLINGSBY,
Brian Peter, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, GB;
WHITTINGTON, Andrew Richard, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB

(54) Bezeichnung: PYRIDINDERIVATE ALS CB2-REZEPTORMODULATOREN

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridinderivate, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, besonders Schmerzen, wobei die Krankheiten direkt oder indirekt durch eine Zunahme oder Abnahme der Aktivität des Cannabinoidrezeptors verursacht werden.

[0002] Cannabinoide sind eine spezielle Klasse von psychoaktiven Verbindungen, die in Indischem Cannabis (Cannabis sativa) vorhanden sind, einschließlich etwa sechzig verschiedener Moleküle, wobei die repräsentativsten Cannabinol, Cannabidiol und mehrere Isomere von Tetrahydrocannabinol sind. Die Kenntnis der therapeutischen Wirksamkeit von Cannabis hat ihren Ursprung in den alten Dynastien Chinas, in denen vor 5000 Jahren Cannabis zur Behandlung von Asthma, Migräne und bestimmten gynäkologischen Störungen verwendet wurde. Diese Verwendungen wurden später so etabliert, dass etwa 1850 Cannabisextrakte in die U.S.-Pharmakopöe aufgenommen wurden und bis 1947 dort verblieben.

[0003] Von Cannabinoiden ist bekannt, dass sie unterschiedliche Wirkungen auf verschiedene Systeme und/oder Organe hervorrufen, wobei die Wichtigste auf das Zentralnervensystem und auf das kardiovaskuläre System ausgeübt wird. Diese Wirkungen schließen Änderungen des Gedächtnisses und der Wahrnehmung, Euphorie und Sedierung ein. Cannabinoide erhöhen auch die Herzfrequenz und ändern den systemischen arteriellen Druck. Periphere Wirkungen, die durch Bronchialverengung, Immunmodulation und Entzündung bedingt sind, wurden ebenfalls beobachtet. Die Fähigkeit von Cannabinoiden, den intraokulären Druck zu senken und das Atmungssystem und endokrine System zu beeinflussen, ist ebenfalls gut dokumentiert. Siehe z. B. L. E. Hollister, Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews, Bd. 38, S. 1–20 (1986). Erst kürzlich wurde festgestellt, dass Cannabinoide die zelluläre und humorale Immunantwort unterdrücken und entzündungshemmende Eigenschaften aufweisen. Wirth et al., Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, Life Science, Bd. 26, S. 1991–1995 (1980).

[0004] Trotz der vorstehenden Vorteile ist die therapeutische Verwendung von Cannabis sowohl auf Grund seiner relevanten psychoaktiven Wirkungen (die Abhängigkeit und Sucht verursachen) als auch auf Grund mannigfaltiger Nebenwirkungen, die noch nicht vollständig geklärt sind, umstritten. Obwohl die Arbeit auf diesem Gebiet seit den 1940er Jahren fortgesetzt wurde, wurde der Beweis, der zeigt, dass die peripheren Wirkungen der Cannabinoide direkt und nicht bedingt durch eine ZNS-Wirkung vermittelt werden, durch die fehlende Rezeptorcharakterisierung, die fehlende Information hinsichtlich eines endogenen Cannabinoidliganden und, bis vor kurzem, fehlende Rezeptorsubtyp-selektive Verbindungen nicht vollständig erbracht.

[0005] Es wurde festgestellt, dass der erste Cannabinoidrezeptor hauptsächlich im Gehirn, in Nervenzelllinien und nur in einem geringeren Ausmaß in der peripheren Ebene lokalisiert ist. Angesichts seiner Lokalisierung wurde er als der zentrale Rezeptor ("CB1") bezeichnet. Siehe Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA", Nature, Bd. 346, S. 561–564 (1990). Der zweite Cannabinoidrezeptor ("CB2") wurde in der Milz identifiziert, und es wurde angenommen, dass er die nicht-psychotropen Wirkungen der Cannabinoide moduliert. Siehe Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids", Nature, Bd. 365, S. 61–65 (1993).

[0006] Kürzlich wurden einige Verbindungen, die auf beide Cannabinoidrezeptoren als Agonisten wirken können, hergestellt. Die Verwendung von Derivaten von Dihydroxypyrrrol-(1,2,3-d,e)-1,4-benzoxazin bei der Behandlung von Glaukom, und die Verwendung von Derivaten von 1,5-Diphenylpyrazol als Immunmodulatoren oder psychotrope Mittel bei der Behandlung von verschiedenen Neuropathologien, Migräne, Epilepsie, Glaukom etc. sind zum Beispiel bekannt. Siehe U.S.-Patent Nr. 5,112,820 beziehungsweise EP 576357. Da diese Verbindungen jedoch sowohl auf den CB1- als auch CB2-Rezeptor wirken, können sie zu ernsthaften psychoaktiven Wirkungen führen.

[0007] Die vorstehenden Indikationen und die bevorzugte Lokalisierung des CB2-Rezeptors im Immunsystem bestätigen eine spezielle Rolle von CB2 beim Modulieren der Immunantwort und entzündungshemmenden Antwort auf Stimuli verschiedener Quellen.

[0008] Die Gesamtgröße der Patientenpopulation, die an Schmerzen leidet, ist groß (fast 300 Millionen), und wird von denen, die an Rückenschmerzen, osteoarthritischen Schmerzen und postoperativen Schmerzen leiden, dominiert. Neuropathische Schmerzen (die mit neuronalen Läsionen, wie denen durch Diabetes, HIV, Herpesinfektion oder Schlaganfall ausgelösten, im Zusammenhang stehen) kommen, wie auch Krebsschmerzen, mit geringerer, jedoch noch wesentlicher Prävalenz vor.

[0009] Die pathogenen Mechanismen, die Schmerzsymptome hervorrufen, können in 2 Hauptkategorien eingeteilt werden:

- diejenigen, die Komponenten der entzündlichen Gewebeantworten sind (Entzündungsschmerz);
- diejenigen, die sich aus einer neuronalen Läsion einer bestimmten Form ergeben (neuropathischer Schmerz).

[0010] Chronischer Entzündungsschmerz ist überwiegend durch Osteoarthritis, chronische Schmerzen im unteren Rückbereich und rheumatoide Arthritis bedingt. Der Schmerz ergibt sich aus akuter und ständiger Verletzung und/oder Entzündung. Es kann sowohl spontaner als auch provoziert Schmerz sein.

[0011] Es besteht eine zugrundeliegende pathologische Überempfindlichkeit als Folge physiologischer Übererregbarkeit und der Freisetzung entzündlicher Mediatoren, die diese Übererregbarkeit weiter verstärken. CB2-Rezeptoren werden auf Entzündungszellen (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen und Mastzellen) exprimiert und vermitteln die Immunsuppression durch Hemmung der zellulären Interaktion/Freisetzung entzündlicher Mediatoren. CB2-Rezeptoren können auch auf sensorischen Nervenendigungen exprimiert werden und daher Hyperalgesie direkt hemmen.

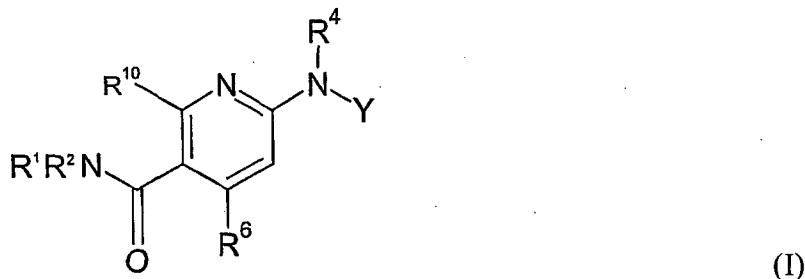
[0012] Die Rolle von CB2 bei der Immunmodulation, Entzündung, Osteoporose, kardiovaskulären, renalen und anderen Krankheitszuständen wird nun untersucht. Angesichts der Tatsache, dass Cannabinoide auf Rezeptoren, die verschiedene funktionelle Wirkungen modulieren können, wirken, und im Hinblick auf die geringe Homologie zwischen CB2 und CB1 ist die Bedeutung der Entwicklung einer Klasse von Arzneistoffen, die für den speziellen Rezeptorsubtyp selektiv sind, offensichtlich. Die natürlichen oder synthetischen Cannabinoide, die gegenwärtig erhältlich sind, erfüllen diese Funktion nicht, da sie auf beide Rezeptoren wirken.

[0013] Basierend auf dem Vorstehenden besteht ein Bedarf an Verbindungen, die den Rezeptor für Cannabinoide und daher die mit diesen Rezeptoren im Zusammenhang stehenden Krankheiten selektiv modulieren können. Somit bieten CB2-Modulatoren einen einzigartigen Ansatz für die Pharmakotherapie von Immunstörungen, Entzündung, Osteoporose, Nierenischämie und anderen pathophysiologischen Zuständen.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt neue Pyridinderivate der Formel (I) und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon, Arzneimittel, die diese Verbindungen oder Derivate enthalten, und ihre Verwendung als CB2-Rezeptormodulatoren, die bei der Behandlung einer Vielzahl von Störungen verwendbar sind, bereit.

[0015] Die vorliegende Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Behandlung einer durch CB2-Rezeptoren vermittelten Krankheit in einem Tier, einschließlich Menschen, das das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an ein Tier, das sie benötigt, umfasst.

[0016] Die Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I):



wobei:

Y Phenyl ist, unsubstituiert oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, Halogen-substituiertem C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, einer Hydroxylgruppe, einer Cyanogruppe, Halogen, einem C₁₋₆-Alkylsulfonylrest, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, Halogen-substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, SO₂NR^{8a}R^{8b}, wobei R^{8a} und R^{8b} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkiny;

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem C₁₋₆-Alkyl;

R² (CH₂)_mR³ ist, wobei m 0 oder 1 ist;

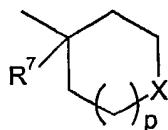
oder R¹ und R² zusammen mit dem N, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen, nicht-aromatischen, heterocyclischen Ring bilden, der unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus: C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, einer Hydroxylgruppe, einer Cyanogruppe, Halogen, einer Sulfonylgruppe, Methyl-

sulfonyl, $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{CH}_2\text{-Phenyl}$, NHCOCH_3 , (=O), CONHCH_3 oder NHSO_2CH_3 , wobei R^{8a} und R^{8b} wie vorstehend definiert sind;

R^3 ein 4- bis 8-gliedriger, nicht-aromatischer, heterocyclischer Rest, ein C_{3-8} -Cycloalkylrest, ein geradkettiges oder verzweigtes C_{1-10} -Alkyl, ein C_{2-10} -Alkenyl, ein C_{3-8} -Cycloalkenyl, ein C_{2-10} -Alkinyl oder ein C_{3-8} -Cycloalkinyl, von denen jedes unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, bevorzugt ausgewählt aus: C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, einer Hydroxylgruppe, einer Cyanogruppe, Halogen, einer Sulfonylgruppe, Methylsulfonyl, $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{CH}_2\text{-Phenyl}$, NHCOCH_3 , (=O), CONHCH_3 oder NHSO_2CH_3 , wobei R^{8a} und R^{8b} wie vorstehend definiert sind, oder R^5 ist;

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem (C_{1-6})-Alkyl, COCH_3 oder SO_2Me ;

R^5



ist, wobei p 0, 1 oder 2 ist, und X CH_2 , O oder S ist;

R^6 Chlor oder (C_{1-6})-Alkyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Hydroxyl, C_{1-6} -Alkoxy, Cyano, Halogen, $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{CONR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{NR}^{8a}\text{COR}^{8b}$ oder $\text{NR}^{8a}\text{SO}_2\text{R}^{8b}$, wobei R^{8a} und R^{8b} wie vorstehend definiert sind, und R^{10} Wasserstoff ist oder R^{10} Chlor oder (C_{1-6})-Alkyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Hydroxyl, C_{1-6} -Alkoxy, Cyano, Halogen, $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{CONR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{NR}^{8a}\text{COR}^{8b}$ oder $\text{NR}^{8a}\text{SO}_2\text{R}^{8b}$, wobei R^{8a} und R^{8b} wie vorstehend definiert sind, und R^6 Wasserstoff ist;

R^7 OH, C_{1-6} -Alkoxy, $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, NHCOR^9 , NHSO_2R^9 oder SO_qR^9 ist;

R^{8a} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^{8b} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^9 C_{1-6} -Alkyl ist;

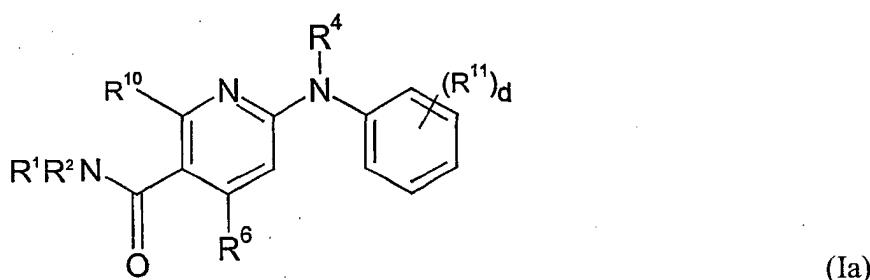
q 0, 1 oder 2 ist;

und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon bereit.

[0017] In einer besonderen Ausführungsform ist Y ein substituiertes Phenyl. In einer besonderen Ausführungsform ist Y mit 1 oder 2 Substituenten substituiert. Wenn es monosubstituiert ist, befindet sich in einer besonderen Ausführungsform der Substituent in der 3-Stellung.

[0018] Wenn Y substituiert ist, sind der Substituent oder die Substituenten bevorzugt ausgewählt aus: C_{1-6} -Alkyl, Halogen-substituiertem C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, einer Hydroxylgruppe, einer Cyanogruppe, Halogen, einem C_{1-6} -Alkylsulfonylrest, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$ oder $-\text{COOH}$. Ferner können der Substituent oder die Substituenten ausgewählt sein aus Halogensubstituiertem C_{1-6} -Alkoxy, $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, wobei R^{8a} und R^{8b} wie vorstehend definiert sind, oder C_{1-6} -Alkinyl. In einer besonderen Ausführungsform ist Y mit Halogen, Cyano, Methoxy, Trifluormethoxy oder Methyl substituiert.

[0019] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen der Formel (Ia):



wobei:

R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem C_{1-6} -Alkyl;

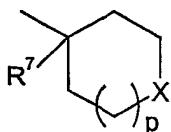
R^2 $(\text{CH}_2)_m\text{R}^3$ ist, wobei m 0 oder 1 ist;

oder R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an das sie gebunden sind, einen nicht-aromatischen, heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyridinyl,

Azapin, Oxapin, Azacyclooctanyl, Azaoxacyclooctanyl und Azathiacyclooctanyl, von denen jedes unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus: C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, Sulfonyl, Methylsulfonyl, NR^{8a}R^{8b}, CH₂-Phenyl, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ und NSO₂CH₃; R³ 2- oder 3-Azetidinyl, Oxetanyl, Thioxetanyl, Thioxetanyl-S-oxid, Thioxetanyl-S,S-dioxid, Dioxalanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiophenyl-S,S-dioxid, Morpholiny, Piperidinyl, Piprazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Thiomorpholiny, Thiomorpholiny-S,S-dioxid, Tetrahydropyridinyl, Dioxanyl, Tetrahydrothiopyran-1,1-dioxid, Azapin, Oxapin, Azacyclooctanyl, Azaoxacyclooctanyl, Azathiacyclooctanyl, Oxacyclooctanyl, Thiacyclooctanyl, ein C₃₋₈-Cycloalkylrest, ein geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₁₀-Alkyl, ein C₂₋₁₀-Alkenyl, ein C₃₋₈-Cycloalkenyl, ein C₂₋₁₀-Alkinyl oder ein C₃₋₈-Cycloalkinyl ist, von denen jedes unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, Sulfonyl, Methylsulfonyl, NR^{8a}R^{8b}, CH₂-Phenyl, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ und NSO₂CH₃; oder R³ R⁵ ist;

R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem C₁₋₆-Alkyl, COCH₃ oder SO₂Me;

R⁵



ist, wobei p 0, 1 oder 2 ist, und X CH₂, O oder S ist;

R⁶ Chlor oder (C₁₋₆)-Alkyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Hydroxyl, C₁₋₆-Alkoxy, Cyano, Halogen, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} oder NR^{8a}SO₂R^{8b}, wobei R^{8a} und R^{8b} wie vorstehend definiert sind, und R¹⁰ Wasserstoff ist oder R¹⁰ Chlor oder (C₁₋₆)-Alkyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Hydroxyl, C₁₋₆-Alkoxy, Cyano, Halogen, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} oder NR^{8a}SO₂R^{8b}, wobei R^{8a} und R^{8b} wie vorstehend definiert sind, und R⁶ Wasserstoff ist;

R⁷ OH, C₁₋₆-Alkoxy, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NSO₂R⁹ oder SO₂R⁹ ist;

R^{8a} H oder C₁₋₆-Alkyl ist;

R^{8b} H oder C₁₋₆-Alkyl ist;

R⁹ C₁₋₆-Alkyl ist;

R¹¹ C₁₋₆-Alkyl, Halogen-substituiertes C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, ein C₁₋₆-Alkylsulfonylrest, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, Halogen-substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, SO₂NR^{8a}R^{8b} oder C₁₋₆-Alkinyl ist;

q 0, 1 oder 2 ist;

d 0, 1, 2 oder 3 ist;

und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon.

[0020] In einer besonderen Ausführungsform ist R¹ Wasserstoff.

[0021] In einer besonderen Ausführungsform ist R⁴ C₁₋₆-Alkyl oder Wasserstoff, stärker bevorzugt Methyl oder Wasserstoff und noch stärker bevorzugt Wasserstoff.

[0022] In einer besonderen Ausführungsform ist X CH₂ oder O.

[0023] Wenn R¹ und R² zusammen mit dem N, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen, nicht-aromatischen, heterocyclischen Ring, der substituiert ist, bilden, oder, wenn R³ substituiert ist, können sie mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein, bevorzugt ausgewählt aus: C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, einer Hydroxylgruppe, einer Cyanogruppe, Halogen oder einer Sulfonylgruppe. Ferner können der (die) gegebenenfalls vorhandene(n) Substituent(en) ausgewählt sein aus Methylsulfonyl, NR^{8a}R^{8b}, CH₂-Phenyl, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ oder NSO₂CH₃, wobei R^{8a} und R^{8b} wie für Formel (I) definiert sind.

[0024] Wenn R⁶ oder R¹⁰ substituierte Alkylreste sind, können sie mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein, ausgewählt aus Hydroxyl, C₁₋₆-Alkoxy, Cyano, Halogen, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} oder NR^{8a}SO₂R^{8b}, bevorzugt Hydroxyl oder Fluor.

[0025] In einer besonderen Ausführungsform bilden R¹ und R² zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, nicht-aromatischen, heterocyclischen Ring.

[0026] In einer besonderen Ausführungsform ist R⁶ ein substituiertes oder unsubstituiertes (C₁₋₆)-Alkyl, Chlor

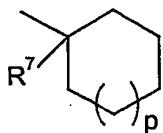
oder CH_xF_n , wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist, und n und x sich zu 3 addieren, und ist R^{10} Wasserstoff oder ist R^{10} ein substituiertes oder unsubstituiertes (C_{1-6})-Alkyl, Chlor oder CH_xF_n , wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist, und n und x sich zu 3 addieren, und ist R^6 Wasserstoff.

[0027] In einer besonderen Ausführungsform ist R^6 t-Butyl, Isopropyl oder CH_xF_n , ist R^6 stärker bevorzugt Isopropyl oder CH_xF_n und noch stärker bevorzugt Isopropyl oder CF_3 , und ist R^{10} Wasserstoff oder ist R^{10} t-Butyl, Isopropyl oder CH_xF_n , ist R^{10} stärker bevorzugt Isopropyl oder CH_xF_n und stärker bevorzugt Isopropyl oder CF_3 , und ist R^6 Wasserstoff.

[0028] In einer besonderen Ausführungsform ist R^{10} Wasserstoff.

[0029] In einer besonderen Ausführungsform ist R^7 OH.

[0030] In einer besonderen Ausführungsform ist R^5



wobei p 0, 1 oder 2 ist.

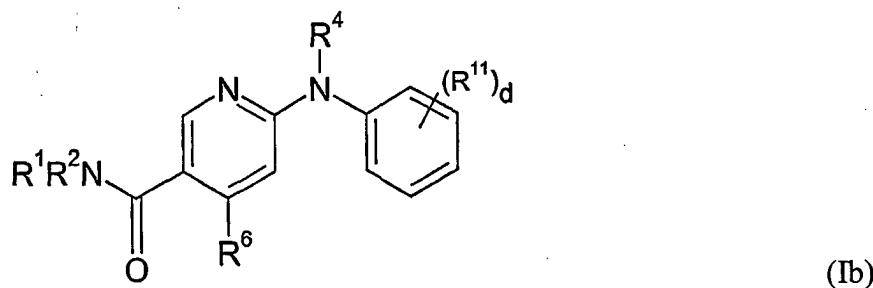
[0031] In einer besonderen Ausführungsform, wenn R^3 ein gegebenenfalls substituierter C_{3-8} -Cycloalkylrest oder ein gegebenenfalls substituiertes, 4- bis 8-gliedriges, nicht-aromatisches Heterocyclyl ist, ist m 1.

[0032] In einer besonderen Ausführungsform ist R^3 ein gegebenenfalls substituierter C_{3-6} -Cycloalkylrest oder ein gegebenenfalls substituiertes, 4- oder 6-gliedriges, nicht-aromatisches Heterocyclyl.

[0033] In einer besonderen Ausführungsform, wenn R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten, heterocyclischen Ring bilden, kann der Ring ausgewählt sein aus Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl und Tetrahydropyridinyl.

[0034] In einer besonderen Ausführungsform, wenn R^3 ein gegebenenfalls substituierter, nichtaromatischer, heterocyclischer Rest, ausgewählt aus Dioxalanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiophenyl-S,S-dioxid, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Dioxanyl, Thiomorpholinyl, Dioxanyl, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid und Tetrahydropyridinyl, ist.

[0035] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen der Formel (Ib):



wobei:

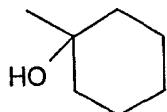
R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff;

R^2 $(\text{CH}_2)_m\text{R}^3$ ist, wobei m 0 oder 1 ist;

oder R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an das sie gebunden sind, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Tetrahydropyridinyl bilden, von denen jedes unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, Sulfonyl, Methylsulfonyl, $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, CH_2 -Phenyl, NHCOCH_3 , $(=\text{O})$, CONHCH_3 und NHSO_2CH_3 ;

R^3 Dioxalanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiophenyl-S,S-dioxid, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Dioxanyl, Tetrahydropyridinyl, ein C_{3-8} -Cycloalkylrest, ein geradkettiges oder verzweigtes

C_{1-10} -Alkyl, von denen jedes unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, Sulfonyl, Methylsulfonyl, $NR^{8a}R^{8b}$, CH_2 -Phenyl, $NHCOCH_3$, (=O), $CONHCH_3$ und $NHSO_2CH_3$; oder R^5 ist;
 R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem C_{1-6} -Alkyl, $COCH_3$ oder SO_2Me ;
 R^5



ist;

R^6 ein substituiertes oder unsubstituiertes (C_{1-6})-Alkyl oder Chlor ist;

R^{8a} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;

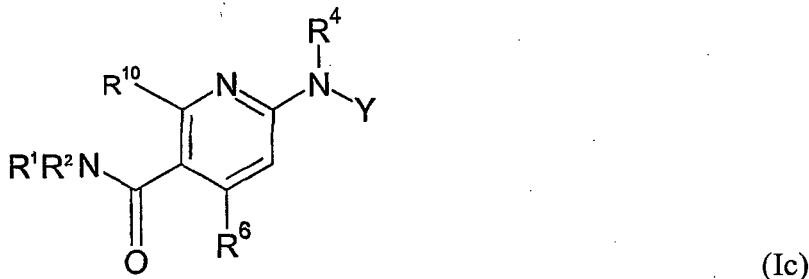
R^{8b} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^{11} C_{1-6} -Alkyl, Halogen-substituiertes C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, ein C_{1-6} -Alkylsulfonylrest, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-COOH$, Halogen-substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ oder C_{1-6} -Alkinyl ist;

d 0, 1, 2 oder 3 ist;

und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon.

[0036] In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der Formel (I) ausgewählt sein aus den Verbindungen der Formel (Ic):



wobei:

Y Phenyl ist, gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert;

R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem C_{1-6} -Alkyl;

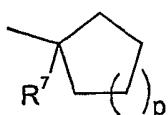
R^2 $(CH_2)_mR^3$ ist, wobei m 0 oder 1 ist;

oder R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, nicht-aromatischen, heterocyclischen Ring bilden;

R^3 ein gegebenenfalls substituierter, 4- bis 8-gliedriger, nicht-aromatischer, heterocyclischer Rest, ein gegebenenfalls substituierter C_{3-8} -Cycloalkylrest, ein gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-10} -Alkyl oder R^5 ist;

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem (C_{1-6})-Alkyl, $COCH_3$ oder SO_2Me ;

R^5



ist, wobei p 0, 1 oder 2 ist;

R^6 (C_{1-6})-Alkyl, Chlor oder CH_xF_n ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist, und n und x sich zu 3 addieren, und R^{10} Wasserstoff ist oder R^{10} (C_{1-6})-Alkyl, Chlor oder CH_xF_n ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist, und n und x sich zu 3 addieren, und R^6 Wasserstoff ist;

R^7 OH, C_{1-6} -Alkoxy, $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ oder SO_2R^9 ist;

R^{8a} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^{8b} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^9 C_{1-6} -Alkyl ist;

q 0, 1 oder 2 ist;
und pharmazeutisch verträglichen Derivaten davon.

[0037] In einer besonderen Ausführungsform sind die Verbindungen für CB2 selektiver als für CB1. Bevorzugt sind die Verbindungen 100-fach selektiver, d. h. die Verbindungen der Formel (I) weisen an dem klonierten, menschlichen Cannabinoid-CB2-Rezeptor einen EC₅₀-Wert von mindestens dem 100-fachen der EC₅₀-Werte an dem klonierten, menschlichen Cannabinoid-CB1-Rezeptor auf oder weisen eine Wirksamkeit von weniger als 10% an dem CB1-Rezeptor auf.

[0038] Die Erfindung wird, wenn es nicht anders angegeben ist, unter Verwendung der folgenden Definitionen beschrieben.

[0039] Der Begriff "pharmazeutisch verträgliches Derivat" bedeutet jedes pharmazeutisch verträgliche Salz, jeden pharmazeutisch verträglichen Ester, jedes pharmazeutisch verträgliche Salz eines solchen Esters oder jedes pharmazeutisch verträgliche Solvat der Verbindungen der Formel I oder jede andere Verbindung, die nach der Verabreichung an den Empfänger (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel (I) oder einen wirksamen Metaboliten oder Rest davon bereitstellen kann.

[0040] Für Fachleute ist es selbstverständlich, dass die Verbindungen der Formel (I) an jeder der funktionellen Gruppen in den Verbindungen modifiziert werden können, um pharmazeutisch verträgliche Derivate davon bereitzustellen, und dass die Verbindungen der Formel (I) in mehr als einer Stellung derivatisiert werden können.

[0041] Es ist selbstverständlich, dass für die pharmazeutische Verwendung die Salze, auf die vorstehend Bezug genommen wurde, physiologisch verträgliche Salze sind, jedoch können zum Beispiel bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) und der physiologisch verträglichen Salze davon andere Salze Verwendung finden. Pharmazeutisch verträgliche Salze schließen die von Berge, Bighley und Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19, beschriebenen ein. Der Begriff "pharmazeutisch verträgliche Salze" bezeichnet Salze, die aus pharmazeutisch verträglichen, nicht-toxischen Basen, einschließlich anorganischer Basen und organischer Basen, hergestellt wurden. Von anorganischen Basen abgeleitete Salze schließen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan-, Mangan(II)-, Kalium-, Natrium-, Zinksalze und dergleichen ein. Von pharmazeutisch verträglichen, organischen, nicht-toxischen Basen abgeleitete Salze schließen Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine und basischer Ionenaustauschharze, wie Arginin, Betain, Coffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin und dergleichen, ein. Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, können aus pharmazeutisch verträglichen, nicht-toxischen Säuren, einschließlich anorganischer und organischer Säuren, Salze hergestellt werden. Solche Säuren schließen Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Bromwasserstoff-, Salz-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Mucin-, Salpeter-, Pamo-, Pantothen-, Phosphor-, Bernstein-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen ein.

[0042] Bevorzugte Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Salzen schließen die Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze und die aus Malein-, Fumar-, Benzoe-, Ascorbin-, Pamo-, Bernstein-, Salz-, Schwefel-, Bismethylensalicyl-, Methansulfon-, Ehandisulfon-, Propion-, Wein-, Salicyl-, Citronen-, Glucon-, Asparagin-, Stearin-, Palmitin-, Itacon-, Glycol-, p-Aminobenzoe-, Glutamin-, Benzolsulfon-, Cyclohexylsulfamin-, Phosphor- und Salpetersäure gebildeten ein.

[0043] Die Begriffe 'Halogen oder Halo' werden verwendet, um Fluor, Chlor, Brom oder Iod darzustellen.

[0044] Der Begriff 'Alkyl' als ein Rest oder Teil eines Restes bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest oder Kombinationen davon, zum Beispiel ein Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl, 1,1-Dimethylethyl oder Kombinationen davon.

[0045] Der Begriff 'Alkoxy' als ein Rest oder als Teil eines Restes bedeutet einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit einem an die Kette gebundenen Sauerstoffatom, zum Beispiel eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, i-Propoxy-, n-Butoxy-, s-Butoxy-, t-Butoxygruppe, Pentoxy-, Hexyloxygruppe, Cyclopentoxy- oder Cyclohexyloxygruppe.

[0046] Der Begriff 'Cycloalkyl' bedeutet einen geschlossenen, nicht-aromatischen Kohlenstoffring, zum Beispiel Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

[0047] Der Begriff 'Alkenyl' als ein Rest oder Teil eines Restes bedeutet eine unverzweigte oder verzweigte Kohlenstoffkette oder Kombinationen, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten, zum Beispiel ein Ethenyl, n-Propenyl, i-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl oder Kombinationen davon.

[0048] Der Begriff 'Cycloalkenyl' bedeutet einen geschlossenen, nicht-aromatischen Kohlenstoffring, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, zum Beispiel Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl oder Cyclooctenyl.

[0049] Der Begriff 'Alkinyl' als ein Rest oder Teil eines Restes bedeutet eine unverzweigte oder verzweigte Kohlenstoffkette oder Kombinationen, die eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten, zum Beispiel ein Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl oder Kombinationen davon.

[0050] Der Begriff 'Cycloalkinyl' bedeutet einen geschlossenen, nicht-aromatischen Kohlenstoffring, der eine oder mehrere Dreifachbindungen enthält, zum Beispiel Cyclobutinyl, Cyclopentinyl, Cyclohexinyl oder Cycloheptinyl oder Cyclooctinyl.

[0051] Wenn R¹ und R² zusammen mit dem N, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten, heterocyclischen Ring bilden, kann der Ring gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 weitere Heteroatome enthalten. Der Ring kann gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt sind die weiteren Heteroatome aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel. Ein Beispiel eines 4-gliedrigen, heterocyclischen Ringes ist Azetidinyl. Beispiele 5-gliedriger, heterocyclischer Ringe schließen Pyrrolidinyl ein. Beispiele 6-gliedriger, heterocyclischer Ringe sind Morpholinyl, Piperazinyl oder Piperidinyl. Ein zusätzliches Beispiel ist Tetrahydropyridinyl. Beispiele eines 7-gliedrigen, heterocyclischen Ringes sind Azapin oder Oxapin. Beispiele 8-gliedriger, heterocyclischer Ringe sind Azacyclooctanyl, Azaoxacyclooctanyl oder Azathiacyclooctanyl.

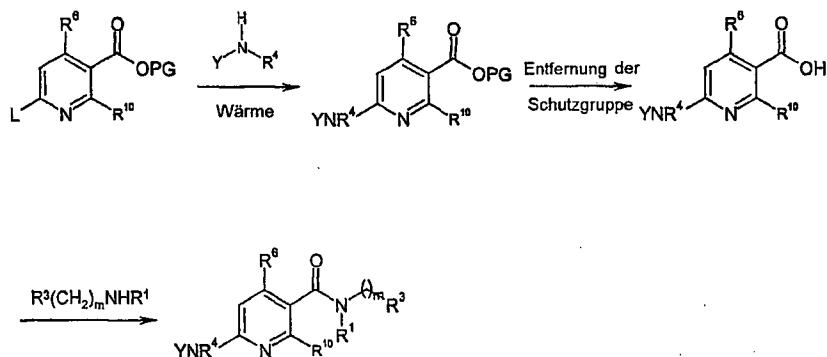
[0052] Wenn R³ ein gegebenenfalls substituierter, nicht-aromatischer, heterocyclischer Rest ist, kann der Ring 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome enthalten. Bevorzugt sind die Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel. Beispiele 4-gliedriger Reste sind 2- oder 3-Azetidinyl, Oxetanyl, Thioxetanyl, Thioxetanyl-S-oxid und Thioxetanyl-S,S-dioxid. Beispiele 5-gliedriger, heterocyclischer Reste schließen in diesem Fall Dioxanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl und Tetrahydrothiophenyl ein. Ferner kann es Tetrahydrothiophenyl-S,S-dioxid sein. Beispiele 6-gliedriger, heterocyclischer Reste sind Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Thiomorpholinyl und Thiomorpholinyl-S,S-dioxid. Zusätzliche Beispiele sind Tetrahydropyridinyl, Dioxanyl und Tetrahydrothiopyran-1,1-dioxid. Beispiele eines 7-gliedrigen, heterocyclischen Ringes sind Azapin oder Oxapin. Beispiele 8-gliedriger Reste sind Azacyclooctanyl, Azaoxacyclooctanyl oder Azathiacyclooctanyl, Oxacyclooctanyl oder Thiacyclooctanyl.

[0053] In einer besonderen Ausführungsform können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ausgewählt sein aus:

6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(3-Bromphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 4-Isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-trifluormethoxyphenylamino)nicotinamid;
 4-tert-Butyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(3-Chlor-4-cyano-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(2-Fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(4-Brom-2-chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(2-Brom-4-trifluormethoxyphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(3,5-Difluor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid;
 6-(2,4-Dichlor-phenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-4-trifluormethylnicotinamid;
 und pharmazeutisch verträglichen Derivaten davon.

[0054] Die Verbindungen der Formel (I) können, wie in Schema 1 gezeigt, hergestellt werden:

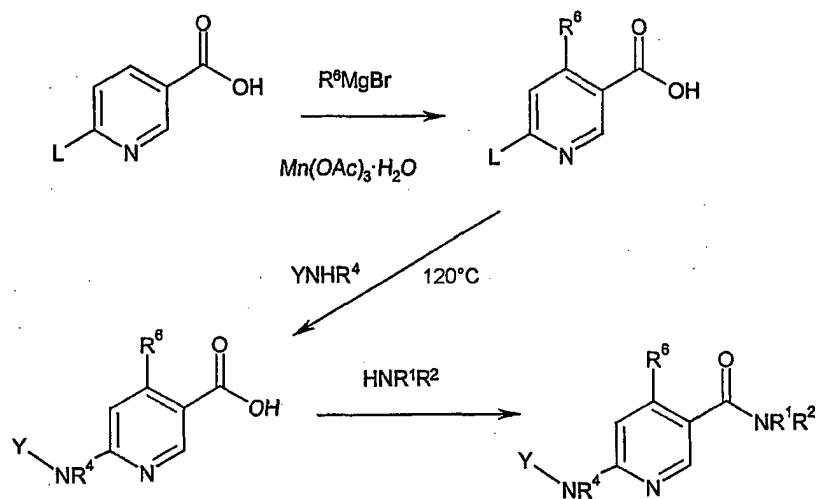
Schema 1



wobei L eine Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, ist, PG eine Schutzgruppe, zum Beispiel Methyl, Ethyl oder Benzyl, ist, und R¹, R³, R⁴, R⁶, R¹⁰, m und Y wie für die Verbindungen der Formel (I) definiert sind.

[0055] In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der Formel (I), wie in Schema 2 gezeigt, hergestellt werden.

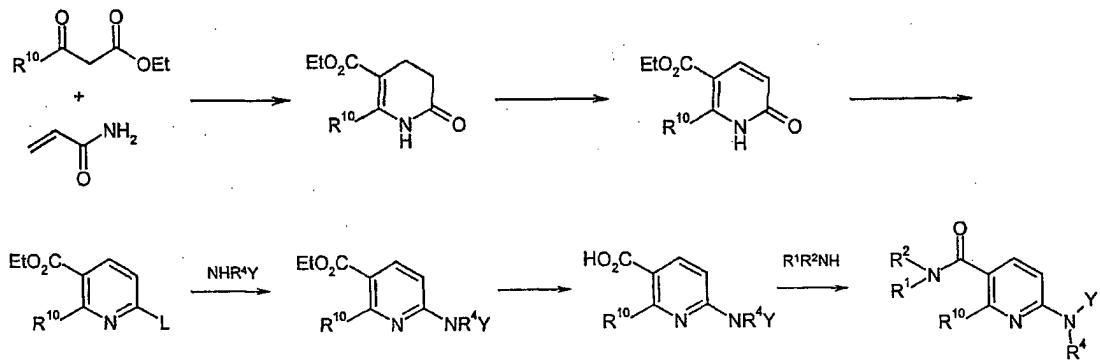
Schema 2



wobei L eine Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, z. B. Chlor, ist, und R¹, R², R⁴ und Y wie für die Verbindungen der Formel (I) definiert sind.

[0056] Ferner können, wenn R¹⁰ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl oder Chlor ist, und R⁶ Wasserstoff ist, die Verbindungen der Formel (I), wie in Schema 3 gezeigt, hergestellt werden.

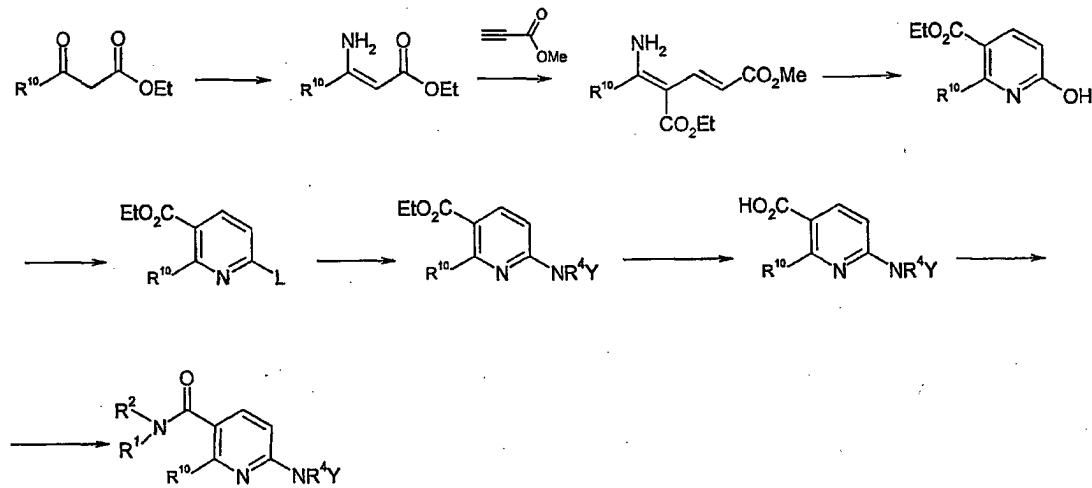
Schema 3



wobei L eine Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, z. B. Chlor, ist, und R¹, R², Y und R⁴ wie für die Verbindungen der Formel (I) definiert sind.

[0057] Ferner können, wenn R¹⁰ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl oder Chlor ist, und R⁶ Wasserstoff ist, die Verbindungen der Formel (I), wie in Schema 4 gezeigt, hergestellt werden.

Schema 4



wobei L eine Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, z. B. Chlor, ist, und R¹, R², Y und R⁴ wie für die Verbindungen der Formel (I) definiert sind.

[0058] Es ist selbstverständlich, dass die vorliegende Erfindung alle Isomere der Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate, einschließlich aller geometrischen, tautomeren und optischen Formen, und Gemische davon (z. B. racemische Gemische) umfasst. Wenn zusätzliche Chiralitätszentren in den Verbindungen der Formel (I) vorhanden sind, schließt die vorliegende Erfindung alle möglichen Diastereoisomere, einschließlich Gemische davon, in ihrem Umfang ein. Die verschiedenen isomeren Formen können durch herkömmliche Verfahren voneinander getrennt oder gespalten werden oder ein beliebiges bestimmtes Isomer kann durch herkömmliche Syntheseverfahren oder durch stereospezifische oder asymmetrische Synthesen erhalten werden.

[0059] Die vorliegende Erfindung schließt auch isotopenmarkierte Verbindungen, die mit denen in Formel I aufgeführten und den Folgenden identisch sind, jedoch unter dem Umstand, dass ein oder mehrere Atome durch ein Atom mit einer Atommasse oder Massenzahl ersetzt sind, die sich von der in der Regel in der Natur gefundenen Atommasse oder Massenzahl unterscheidet, ein. Beispiele von Isotopen, die in die Verbindungen der Erfindung eingebaut werden können, schließen Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Fluor, Iod und Chlor, wie ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I und ¹²⁵I, ein.

[0060] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und pharmazeutisch verträgliche Salze dieser Verbindungen, die die vorstehend erwähnten Isotope und/oder andere Isotope anderer Atome enthalten, liegen innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung. Isotopenmarkierte Verbindungen der vorliegenden Erfindung, zum Beispiel die, in die radioaktive Isotope, wie ^3H oder ^{14}C , eingebaut sind, sind in Arzneistoff- und/oder Substratverteilungstests in Geweben verwendbar. Mit Tritium, d. h. ^3H , und Kohlenstoff 14, d. h. ^{14}C , markierte Isotope sind wegen ihrer leichten Herstellung und Nachweisbarkeit besonders bevorzugt. ^{11}C - und ^{18}F -Isotope sind besonders bei der PET (Positronenemissionstomographie) verwendbar, und ^{125}I -Isotope sind besonders bei der SPECT (Einzelphotonemissionscomputertomographie) verwendbar, die alle bei der Darstellung des Gehirns verwendbar sind. Ferner kann der Ersatz durch schwerere Isotope, wie Deuterium, d. h. ^2H , bestimmte therapeutische Vorteile bieten, die sich zu einer größeren metabolischen Stabilität, zum Beispiel einer erhöhten Halbwertszeit in vivo, oder verringerten Dosierungsanforderungen, führen, und kann daher in einigen Fällen bevorzugt sein. Die isotopenmarkierten Verbindungen der Formel I und die Folgenden dieser Erfindung können im Allgemeinen durch die Durchführung der in den Schemata und/oder in den nachstehenden Beispielen offenbarten Verfahren hergestellt werden, indem ein nicht-isotopenmarkiertes Reagenz durch ein leicht erhältliches isotopenmarkiertes Reagenz ersetzt wird.

[0061] Die Verbindungen der Formel (I) können in kristalliner oder nicht-kristalliner Form hergestellt werden, und, falls kristallin, können sie gegebenenfalls hydratisiert oder solvatisiert sein. Diese Erfindung schließt stöchiometrische Hydrate oder Solvate sowie Verbindungen, die veränderliche Mengen von Wasser und/oder Lösungsmittel enthalten, in ihrem Umfang ein.

[0062] Die Verbindungen der Erfindung binden selektiv an den CB2-Rezeptor und sind daher bei der Behandlung von CB2-Rezeptor-vermittelten Krankheiten verwendbar.

[0063] Angesichts ihrer Fähigkeit, an den CB2-Rezeptor zu binden, können die Verbindungen der Erfindung bei der Behandlung der folgenden Störungen verwendet werden. Somit können die Verbindungen der Formel (I) als Analgetika verwendet werden. Sie können zum Beispiel bei der Behandlung von chronischem Entzündungsschmerz (z. B. Schmerz, der mit rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, rheumatoider Spondylitis, Gichtarthritis und juveniler Arthritis im Zusammenhang steht), einschließlich der Eigenschaft der Krankheitsmodifikation und Gelenkstrukturerhaltung; Muskel-Skelett-Schmerz; Schmerz im unteren Rückenbereich und Nackenschmerz; Verstauchungen und Zerrungen; neuropathischem Schmerz; sympathisch aufrechterhaltenem Schmerz; Myositis; Schmerz, der mit Krebs und Fibromyalgie im Zusammenhang steht; Schmerz, der mit Migräne im Zusammenhang steht; Schmerz, der mit Grippe oder anderen Virusinfektionen, wie Erkältung, im Zusammenhang steht; rheumatischem Fieber; Schmerz, der mit funktionellen Darmstörungen, wie funktioneller Dyspepsie, nicht-kardialem Brustschmerz und Reizdarmsyndrom, im Zusammenhang steht; Schmerz, der mit Myokardischämie im Zusammenhang steht; postoperativem Schmerz; Kopfschmerz; Zahnschmerz; Dysmenorrhoe, chronischem Schmerz, Algesie durch Zahnschmerz, Beckenschmerz, Schmerz nach einem Schlaganfall und Menstruationsschmerz verwendet werden.

[0064] Die Verbindungen der Erfindung können auch zur Krankheitsmodifikation oder Gelenkstrukturerhaltung bei multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, rheumatoider Spondylitis, Gichtarthritis und juveniler Arthritis verwendet werden.

[0065] Die Verbindungen der Erfindung können besonders bei der Behandlung von neuropathischem Schmerz verwendet werden. Neuropathische Schmerzsyndrome können sich nach einer neuronalen Verletzung entwickeln, und der resultierende Schmerz kann, sogar nachdem die ursprüngliche Verletzung geheilt ist, Monate oder Jahre bestehen bleiben. Eine neuronale Verletzung kann in den peripheren Nerven, Dorsalwurzeln, im Rückenmark oder in bestimmten Regionen des Gehirns vorkommen. Neuropathische Schmerzsyndrome werden traditionellerweise gemäß der Krankheit oder dem Ereignis, die/das sie auslöste, eingeteilt. Neuropathische Schmerzsyndrome schließen ein: diabetische Neuropathie; Ischias; nicht-spezifischen Schmerz im unteren Rückenbereich; Schmerz durch multiple Sklerose; Fibromyalgie; HIV-bedingte Neuropathie; postherpetische Neuralgie; Trigeminusneuralgie; und Schmerz, der aus einem physischen Trauma, Amputation, Krebs, Toxinen oder chronischen entzündlichen Krankheiten resultiert. Diese Krankheiten sind schwierig zu behandeln, und obwohl von mehreren Arzneistoffen bekannt ist, dass sie eine eingeschränkte Wirksamkeit aufweisen, wird eine vollständige Schmerzkontrolle selten erzielt. Die Symptome von neuropathischem Schmerz sind auffallend heterogen und werden oft als spontaner einschießender und stechender Schmerz oder anhaltender brennender Schmerz beschrieben. Zusätzlich gibt es Schmerz, der mit normalerweise nicht schmerhaften Empfindungen, wie "Kribbeln" (Parästhesien und Dysästhesien), erhöhter Berührungsempfindlichkeit (Hyperästhesie), schmerzhafter Empfindung nach einer harmlosen Stimulation (dynamische, statische oder thermische Allodynie), erhöhter Empfindlichkeit auf schädliche Stimuli (thermische Hyper-

algesie, Kältehyperalgesie und mechanische Hyperalgesie), anhaltender Schmerzempfindung nach Entfernung der Stimulation (Hyperpathie) oder einer Abwesenheit von oder einem Mangel an selektiven sensorischen Nervenbahnen (Hypoalgesie) im Zusammenhang steht.

[0066] Die Verbindungen der Formel (I) können auch bei der Behandlung von Fieber verwendet werden.

[0067] Die Verbindungen der Formel (I) können auch bei der Behandlung von Entzündung, zum Beispiel bei der Behandlung von Hautkrankheiten (z. B. Sonnenbrand, Verbrennungen, Ekzem, Dermatitis und Psoriasis); Augenkrankheiten, wie Glaukom, Retinitis, Retinopathien, Uveitis und akuter Verletzung des Augengewebes (z. B. Konjunktivitis); Lungenstörungen (z. B. Asthma, Bronchitis, Emphysem, allergischer Rhinitis, Atemnotsyndrom, Taubenzüchterkrankheit, Farmerlunge und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)); Husten; Störungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. aphthösem Ulkus, Morbus Crohn, atopischer Gastritis, Gastritis varialoforme, Colitis ulcerosa, Zöliakie, Enteritis regionalis, Reizkolon, entzündlicher Darmerkrankung, Erbrechen bei gastroösophagealer Refluxkrankheit und Ösophagitis); Organtransplantation; anderen Krankheiten mit einer entzündlichen Komponente, wie Gefäßkrankheit, Migräne, Periarteritis nodosa, Thyreoiditis, aplastischer Anämie, Morbus Hodgkin, Sklerodermie, Myasthenia gravis, multipler Sklerose, Sarkoidose, nephrotischem Syndrom, Behcet-Syndrom, Polymyositis, Gingivitis, Myokardischämie, Fieber, systemischem Lupus erythematoses, Tendinitis, Bursitis und Sjögren-Syndrom, verwendet werden.

[0068] Die Verbindungen der Formel (I) können auch bei der Behandlung von Blasenhyperreflexie nach einer Blasenentzündung verwendet werden.

[0069] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung von Immunkrankheiten, wie Autoimmunkrankheiten, Immundefekterkrankungen oder Organtransplantation, verwendbar. Die Verbindungen der Formel (I) bewirken auch eine Steigerung der Latenzzeit einer HIV-Infektion.

[0070] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung von Krankheiten mit anomaler Funktion der Blutplättchen (z. B. Gefäßverschlusskrankheiten) verwendbar.

[0071] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung von Neuritis, Sodbrennen, Dysphagie, Hypersensitivität des Beckens, Harninkontinenz, Zystitis oder Pruritis verwendbar.

[0072] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch für die Herstellung eines Arzneistoffs mit diuretischer Wirkung verwendbar.

[0073] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung von Impotenz oder Erektionsstörung verwendbar.

[0074] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch zur Abschwächung der hämodynamischen Nebenwirkungen von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneistoffen (NSAID's) und Inhibitoren der Cyclooxygenase-2 (COX-2) verwendbar.

[0075] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und Neurodegeneration, wie Demenz, besonders degenerativer Demenz (einschließlich seniler Demenz, Alzheimer-Krankheit, Pick-Krankheit, Chorea Huntington, Parkinson-Krankheit und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Motoneuronenkrankheit); vaskulärer Demenz (einschließlich Multiinfarktdemenz); sowie Demenz, die mit intrakraniellen raumfordernden Läsionen im Zusammenhang steht; Trauma; Infektionen und verwandten Krankheiten (einschließlich HIV-Infektion); Demenz bei Parkinson-Krankheit; Stoffwechsel; Toxinen; Anoxie und Vitaminmangel; und leichter kognitiver Beeinträchtigung, die mit dem Altern im Zusammenhang steht, besonders altersbedingter Gedächtnisverschlechterung, verwendbar. Die Verbindungen können auch zur Behandlung von amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Nervenentzündung verwendet werden.

[0076] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Neuroprotektion und bei der Behandlung von Neurodegeneration nach Schlaganfall, Herzstillstand, Lungenbypass, traumatischer Hirnverletzung, Rückenmarksverletzung oder dergleichen verwendbar.

[0077] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung von Tinnitus verwendbar.

[0078] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung einer psychiatrischen Krankheit, zum Beispiel Schizophrenie, Depression (wobei der Begriff hier verwendet wird, um bipolare Depression, unipolare

Depression, einzelne oder wiederkehrende typische depressive Episoden mit oder ohne psychotische Erscheinungen, katatone Erscheinungen, melancholische Erscheinungen, atypische Erscheinungen oder postpartalen Beginn, jahreszeitabhängige affektive Störung, dysthyme Störungen mit einem frühen oder späten Beginn und mit oder ohne atypische Erscheinungen, neurotische Depression und soziale Phobie, Depression, die Demenz, zum Beispiel vom Alzheimer-typ, schizoaffective Störung oder vom Depressionstyp, begleitet, und depressive Störungen, die sich aus allgemeinen medizinischen Krankheiten, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf Myokardinfarkt, Diabetes, Fehlgeburt oder Abtreibung etc. ergeben, einzuschließen), Angststörungen (einschließlich generalisierter Angststörung und sozialer Angststörung), Panikstörung, Agoraphobie, sozialer Phobie, obsessiv-kompulsiver Störung und posttraumatischer Belastungsstörung, Gedächtnisstörungen, einschließlich Demenz, amnestischer Störungen und altersbedingter Gedächtnisverschlechterung, Störungen des Essverhaltens, einschließlich Magersucht und Bulimie, sexueller Dysfunktion, Schlafstörungen (einschließlich Störungen des zirkadianen Rhythmus, Dyssomnie, Insomnie, Schlafapnoe und Narkolepsie), Entzug des Missbrauchs von Drogen, wie Kokain, Ethanol, Nikotin, Benzodiazepinen, Alkohol, Coffein, Phenacyclidin (Phencyclidin-ähnlichen Verbindungen), Opiaten (z. B. Heroin oder Morphin), Amphetamine oder Amphetamine-verwandten Arzneistoffen (z. B. Dextroamphetamine oder Methylamphetamine) oder einer Kombination davon, verwendbar.

[0079] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Vorbeugung oder Verringerung der Abhängigkeit von einem Abhängigkeit auslösenden Mittel oder der Vorbeugung oder Verringerung der Toleranz oder der Umkehr der Toleranz bezüglich eines Abhängigkeit auslösenden Mittels verwendbar. Beispiele von Abhängigkeit auslösenden Mitteln schließen Opioide (z. B. Morphin), ZNS dämpfende Mittel (z. B. Ethanol), Psychostimulanzien (z. B. Kokain) und Nikotin ein.

[0080] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung von Nierenfunktionsstörung (Nephritis, besonders mesangialer proliferativer Glomerulonephritis, nephritischem Syndrom), Leberfunktionsstörung (Hepatitis, Zirrhose), gastrointestinaler Funktionsstörung (Diarrhoe) und Dickdarmkrebs verwendbar.

[0081] Die Verbindungen der Formel (I) können zur Behandlung von Blasenhyperreflexie nach einer Blasenentzündung verwendet werden.

[0082] Es ist selbstverständlich, dass die Bezugnahme auf Behandlung sowohl die Behandlung etablierter Symptome als auch die prophylaktische Behandlung einschließt, wenn es nicht ausdrücklich anders angegeben ist.

[0083] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung stellen wir eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zur Verwendung in der Human- oder Tiermedizin bereit.

[0084] Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung stellen wir eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit, die durch die Aktivität von Cannabinoid-2-Rezeptoren vermittelt wird, bereit.

[0085] Die Verbindungen der Erfindung können in einem Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Patienten, der an einer Krankheit leidet, die durch die Aktivität von Cannabinoid-2-Rezeptoren vermittelt wird, verwendet werden, das das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an diesen Patienten umfasst.

[0086] Die Verbindungen der Erfindung können in einem Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Patienten, der an einer Immunstörung, einer entzündlichen Störung, Schmerzen, rheumatoide Arthritis, multipler Sklerose, Osteoarthritis oder Osteoporose leidet, verwendet werden, wobei das Verfahren das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an diesen Patienten umfasst. Bevorzugt ist der Schmerz ausgewählt aus Entzündungsschmerz, viszeralem Schmerz, Krebsschmerz, neuropathischem Schmerz, Schmerz im unteren Rückenbereich, Muskel-Skelett-Schmerz, postoperativem Schmerz, akutem Schmerz und Migräne. Stärker bevorzugt ist der Entzündungsschmerz Schmerz, der mit rheumatoide Arthritis oder Osteoarthritis im Zusammenhang steht.

[0087] Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon für die Herstellung eines therapeutischen Mittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, wie einer Immunstörung, einer entzündlichen Störung, Schmerz, rheumatoide Arthritis, multipler Sklerose, Osteoarthritis oder Osteoporose, bereitgestellt.

[0088] Bevorzugt ist der Schmerz ausgewählt aus Entzündungsschmerz, viszeralem Schmerz, Krebs-schmerz, neuropathischem Schmerz, Schmerz im unteren Rückenbereich, Muskel-Skelett-Schmerz, postope-rativem Schmerz, akutem Schmerz und Migräne. Stärker bevorzugt ist der Entzündungsschmerz Schmerz, der mit rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis im Zusammenhang steht.

[0089] Um eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zur Behand-lung von Menschen und anderen Säugern zu verwenden, wird sie/es normalerweise gemäß pharmazeutischer Standardpraxis als ein Arzneimittel formuliert. Daher wird in einer anderen Ausführungsform der Erfindung ein Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, das der Verwendung in der Human- oder Tiermedizin angepasst ist, bereitgestellt.

[0090] Wie hier verwendet, bedeutet "Modulator" sowohl einen Antagonisten, einen vollständigen oder parti-ellen Agonisten als auch einen inversen Agonisten. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Modulatoren Agonisten.

[0091] Der Begriff "Behandlung" oder "Behandeln", wie hier verwendet, schließt die Behandlung etablierter Störungen ein und schließt auch deren Prophylaxe ein. Der Begriff "Prophylaxe" wird hier verwendet, um die Vorbeugung von Symptomen in einem bereits erkrankten Patienten oder die Vorbeugung eines erneuten Auf-tretens von Symptomen in einem erkrankten Patienten zu bezeichnen, und ist nicht auf die vollständige Vor-beugung einer Krankheit beschränkt.

[0092] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate können auf eine für die Behandlung der angegebenen Krankheiten übliche Art und Weise, zum Beispiel oral, parenteral, sublingu-al, dermal, intranasal, transdermal, rektal, durch Inhalation oder durch bukkale Verabreichung, verabreicht wer-den.

[0093] Die Zusammensetzungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate, die bei der oralen Verabreichung wirksam sind, können als Sirupe, Tabletten, Kapseln und Pastillen formuliert werden. Eine Sirupformulierung besteht im Allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder eines Salzes davon in einem flüssigen Träger, zum Beispiel Ethanol, Erdnussöl, Olivenöl, Glycerin oder Wasser, mit einem Geschmacksstoff oder Farbmittel. Wenn die Zusammensetzung in Form einer Tablette vorliegt, kann je-der pharmazeutische Träger, der routinemäßig zur Herstellung fester Formulierungen verwendet wird, verwen-det werden. Beispiele solcher Träger schließen Magnesiumstearat, Kaolin, Talk, Gelatine, Gummi arabicum, Stearinäure, Stärke, Lactose und Saccharose ein. Wenn die Zusammensetzung in Form einer Kapsel vorliegt, ist jede routinemäßige Einkapselung, zum Beispiel unter Verwendung der vorstehend erwähnten Träger, in ei-ner Hartgelatinekapselhülle geeignet. Wenn die Zusammensetzung in Form einer Kapsel mit einer Weichge-latinehülle vorliegt, kann jeder pharmazeutische Träger, der routinemäßig zur Herstellung von Dispersionen oder Suspensionen verwendet wird, zum Beispiel wässrige Gummis, Cellulosen, Silikate oder Öle, in Betracht gezogen und in eine Weichgelatinekapselhülle eingebracht werden.

[0094] Typische parenterale Zusammensetzungen bestehen aus einer Lösung oder Suspension einer Verbin-dung oder eines Derivats in einem sterilen, wässrigen oder nicht-wässrigen Träger, der gegebenenfalls ein pa-renteral verträgliches Öl, zum Beispiel Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Lecithin, Erdnussöl oder Sesam-öl, enthält.

[0095] Typische Zusammensetzungen zur Inhalation liegen in Form einer Lösung, Suspension oder Emulsion vor, die als Trockenpulver oder in Form eines Aerosols unter Verwendung eines herkömmlichen Treibmittels, wie Dichlordifluormethan oder Trichlorfluormethan, verabreicht werden kann.

[0096] Eine typische Suppositorienformulierung umfasst eine Verbindungen der Formel (I) oder ein pharma-zeutisch verträgliches Derivat davon, das bei der Verabreichung auf diese Art wirksam ist, mit einem Binde-und/oder Gleitmittel, zum Beispiel polymeren Glycolen, Gelatinen, Kakaobutter oder anderen niedrig schmel-zenden pflanzlichen Wachsen oder Fetten oder ihren synthetischen Analoga.

[0097] Typische dermale und transdermale Formulierungen umfassen ein herkömmliches wässriges oder nicht-wässriges Vehikel, zum Beispiel eine Creme, Salbe, Lotion oder Paste, oder liegen in Form eines medi-zinischen Pflasters, Verbands oder einer Membran vor.

[0098] Die Zusammensetzung liegt bevorzugt in einer Einheitsdosierungsform, zum Beispiel einer Tablette, Kapsel oder festgelegten Aerosoldosis, vor, so dass sich der Patient eine Einzeldosis verabreichen kann.

[0099] Jede Dosierungseinheit für die orale Verabreichung enthält geeigneterweise 0.01 mg/kg bis 500 mg/kg, zum Beispiel 0.1 mg bis 500 mg/kg, und bevorzugt 0.01 mg bis 100 mg/kg, zum Beispiel 1 mg/kg bis 100 mg/kg, und jede Dosierungseinheit für die parenterale Verabreichung enthält geeigneterweise 0.1 mg bis 100 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, berechnet als die freie Säure. Jede Dosierungseinheit für die intranasale Verabreichung enthält geeigneterweise 1–400 mg und bevorzugt 10 bis 200 mg pro Person. Eine topische Formulierung enthält geeigneterweise 0.01 bis 5.0% einer Verbindung der Formel (I).

[0100] Das tägliche Dosierungsschema für die orale Verabreichung beträgt geeigneterweise etwa 0.01 mg/kg bis 40 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, berechnet als die freie Säure. Das tägliche Dosierungsschema für die parenterale Verabreichung beträgt geeigneterweise etwa 0.001 mg/kg bis 40 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, berechnet als die freie Säure. Das tägliche Dosierungsschema für die intranasale Verabreichung und orale Inhalation beträgt geeigneterweise etwa 10 bis etwa 500 mg/Person. Der Wirkstoff kann 1- bis 6-mal pro Tag verabreicht werden, was ausreicht, um die gewünschte Wirksamkeit zu zeigen.

[0101] Die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Nanopartikel kann vorteilhaft sein. Dies kann die orale Bioverfügbarkeit der Verbindungen verbessern. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist "Nanopartikel" als Feststoffteilchen definiert, wobei 50% der Teilchen eine Teilchengröße von weniger als 1 µm und stärker bevorzugt weniger als 0.75 µm aufweisen.

[0102] Die Teilchengröße der Feststoffteilchen der Verbindung (I) kann durch Laserbeugung bestimmt werden. Eine geeignete Vorrichtung zur Bestimmung der Teilchengröße durch Laserbeugung ist ein Lecotrac Lascerteilchengrößenanalysator unter Verwendung einer HELOS optischen Bank, die mit einer QUIXEL Dispersionsseinheit ausgestattet ist.

[0103] Zahlreiche Verfahren für die Synthese von Feststoffteilchen in Nanopartikelform sind bekannt. Typischerweise umfassen diese Verfahren ein Mahlverfahren, bevorzugt ein Nassmahlverfahren in Gegenwart eines Oberflächenmodifikationsmittels, das die Aggregation und/oder das Kristallwachstum der einmal erzeugten Nanopartikel hemmt. In einer anderen Ausführungsform können diese Verfahren ein Fällungsverfahren, bevorzugt ein Verfahren der Fällung in einem wässrigen Medium aus einer Lösung des Arzneistoffs in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel umfassen.

[0104] Folglich stellt in einer weiteren Ausführungsform die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I) in Nanopartikelform, wie vorstehend definiert, bereit, wobei das Verfahren das Mahlen oder die Fällung umfasst.

[0105] Repräsentative Verfahren zur Herstellung von Feststoffteilchen in Nanopartikelform sind in den nachstehend aufgeführten Patenten und Veröffentlichungen beschrieben.

[0106] U.S.-Patent Nr. 4,826,689 von Violanto & Fischer, U.S.-Patent Nr. 5,145,684 von Liversidge et al., U.S.-Patent Nr. 5,298,262 von Na & Rajagopalan, U.S.-Patent Nr. 5,302,401 von Liversidge et al., U.S.-Patent Nr. 5,336,507 von Na & Rajagopalan, U.S.-Patent Nr. 5,340,564 von Illig & Sarpotdar, U.S.-Patent Nr. 5,346,702 von Na & Rajagopalan, U.S.-Patent Nr. 5,352,459 von Hollister et al., U.S.-Patent Nr. 5,354,560 von Lovrecich, U.S.-Patent Nr. 5,384,124 von Courteille et al., U.S.-Patent Nr. 5,429,824 von June, U.S.-Patent Nr. 5,503,723 von Ruddy et al., U.S.-Patent Nr. 5,510,118 von Bosch et al., U.S.-Patent Nr. 5,518 von Bruno et al., U.S.-Patent Nr. 5,518,738 von Eickhoff et al., U.S.-Patent Nr. 5,534,270 von De Castro, U.S.-Patent Nr. 5,536,508 von Canal et al., U.S.-Patent Nr. 5,552,160 von Liversidge et al., U.S.-Patent Nr. 5,560,931 von Eickhoff et al., U.S.-Patent Nr. 5,560,932 von Bagchi et al., U.S.-Patent Nr. 5,565,188 von Wong et al., U.S.-Patent Nr. 5,571,536 von Eickhoff et al., U.S.-Patent Nr. 5,573,783 von Desieno & Stetsko, U.S.-Patent Nr. 5,580,579 von Ruddy et al., U.S.-Patent Nr. 5,585,108 von Ruddy et al., U.S.-Patent Nr. 5,587,143 von Wong, U.S.-Patent Nr. 5,591,456 von Franson et al., U.S.-Patent Nr. 5,622,938 von Wong, U.S.-Patent Nr. 5,662,883 von Bagchi et al., U.S.-Patent Nr. 5,665,331 von Bagchi et al., U.S.-Patent Nr. 5,718,919 von Ruddy et al., U.S.-Patent Nr. 5,747,001 von Wiedmann et al., WO 93/25190, WO 96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 und WO 01/41760.

[0107] Diese Verfahren können leicht für die Herstellung der Verbindung (I) in Nanopartikelform angepasst werden. Diese Verfahren bilden eine weitere Ausführungsform der Erfindung.

[0108] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet bevorzugt einen Nassmahlsschritt, der in einer

Mühle, wie einer Dispersionsmühle, durchgeführt wird, um eine Nanopartikelform der Verbindung herzustellen. Die vorliegende Erfindung kann unter Verwendung eines herkömmlichen Nassmahlverfahrens, wie dem in Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. Kapitel, "Milling" S. 45 (1986), beschrieben, in die Praxis umgesetzt werden.

[0109] In einer weiteren Verfeinerung beschreibt WO 02/00196 (SmithKline Beecham plc) ein Nassmahlverfahren unter Verwendung einer Mühle, in der mindestens ein Teil der Oberflächen aus Nylon (Polyamid) besteht, umfassend ein oder mehrere im Inneren befindliche Gleitmittel, zur Verwendung bei der Herstellung von Feststoffteilchen einer Arzneistoffsubstanz in Nanopartikelform.

[0110] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung in Nanopartikelform, umfassend Nassmahlen einer Suspension der Verbindung in einer Mühle mit mindestens einer Kammer und Rührvorrichtungen, bereit, wobei die Kammer(n) und/oder Rührvorrichtungen gleitfähiges Nylon umfassen, wie in WO 02/00196 beschrieben.

[0111] Die Suspension einer Verbindung der Erfindung zur Verwendung beim Nassmahlen ist typischerweise eine flüssige Suspension der rohen Verbindung in einem flüssigen Medium. "Suspension" bedeutet, dass die Verbindung in dem flüssigen Medium im Wesentlichen unlöslich ist. Repräsentative flüssige Medien schließen ein wässriges Medium ein. Unter Verwendung des Verfahrens der vorliegenden Erfindung kann der Durchmesser der mittleren Teilchengröße der rohen Verbindung der Erfindung bis zu 1 mm betragen. Dies führt vorteilhafterweise dazu, dass die Notwendigkeit einer Vorbehandlung der Verbindung vermieden wird.

[0112] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung umfasst das zu mahlende wässrige Medium die Verbindung (I), die mit etwa 1% bis etwa 40% Gew./Gew., bevorzugt etwa 10% bis etwa 30% Gew./Gew. und stärker bevorzugt etwa 20% Gew./Gew. vorliegt.

[0113] Das wässrige Medium kann ferner einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche, wasserlösliche Träger, die für die sterische Stabilisation und die anschließende Verarbeitung der Verbindung (I) nach dem Mahlen zu einem Arzneimittel, z. B. durch Sprühtrocknen, geeignet sind, umfassen. Pharmazeutisch verträgliche Exzipienten, die für die sterische Stabilisation und das Sprühtrocknen am geeignetsten sind, sind grenzflächenaktive Mittel, wie Poloxamere, Natriumlaurylsulfat und Polysorbate etc; Stabilisatoren, wie Cellulosen, z. B. Hydroxypropylmethylcellulose; und Träger, wie Kohlenhydrate, z. B. Mannit.

[0114] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann das wässrige Medium, das gemahlen werden soll, ferner Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), die mit etwa 0.1 bis etwa 10% Gew./Gew. vorliegt, umfassen.

[0115] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung kann den anschließenden Schritt des Trocknens der Verbindung der Erfindung umfassen, wobei sich ein Pulver ergibt.

[0116] Folglich stellt in einer weiteren Ausführungsform die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das eine Verbindung der vorliegenden Erfindung enthält, bereit, wobei das Verfahren die Herstellung einer Verbindung der Formel (I) in Nanopartikelform, gegebenenfalls gefolgt von Trocknen, umfasst, wobei sich ein Pulver ergibt.

[0117] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist ein Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, in dem die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon in Feststoffteilchen in Nanopartikelform im Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Exzipienten vorliegt.

[0118] "Trocknen" bedeutet die Entfernung jeglichen Wassers oder eines anderen flüssigen Vehikels, das während des Verfahrens verwendet wurde, um die Verbindung der Formel (I) in flüssiger Suspension oder Lösung zu halten. Dieser "Trocknungsschritt" kann jedes Verfahren zum Trocknen, das in dem Fachgebiet bekannt ist, einschließlich Gefriertrocknen, Sprühgranulation oder Sprühtrocknen, sein. Von diesen Verfahren ist Sprühtrocknen besonders bevorzugt. Alle diese Verfahren sind in dem Fachgebiet allgemein bekannt. Sprühtrocknen/Fließbettgranulation gemahlener Zusammensetzungen wird am geeignetsten unter Verwendung eines Sprühtrockners, wie des Sprühtrockners Mobile Minor [Niro, Dänemark], oder eines Fließbettrockners, wie denen von Glatt, Deutschland, hergestellten, durchgeführt.

[0119] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel, wie vorstehend definiert, in

Form eines Trockenpulvers bereit, das durch Nassmahlen von Feststoffteilchen der Verbindung der Formel (I), gefolgt von Sprühtrocknen der so erhaltenen Suspension, erhältlich ist.

[0120] Bevorzugt umfasst das Arzneimittel, wie vorstehend definiert, ferner HPMC, das mit weniger als 15% Gew./Gew. und bevorzugt im Bereich von 0.1 bis 10% Gew./Gew. vorliegt.

[0121] Die CB2-Rezeptorverbindungen zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung können in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln, zum Beispiel COX-2-Inhibitoren, wie Celecoxib, Deracoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib oder COX-189; 5-Lipoxygenaseinhibitoren; NSAID's, wie Aspirin, Diclofenac, Indometacin, Nabumeton oder Ibuprofen; Leukotrienrezeptorantagonisten; DMARD's, wie Methotrexat; Adenosin-A1-Rezeptoragonisten; Natriumkanalblockern, wie Lamotrigin; NMDA-Rezeptormodulatoren, wie Glycinrezeptorantagonisten; Gabapentin und verwandten Verbindungen; tricyclischen Antidepressiva, wie Amitriptylin; Neuronen-stabilisierenden, antiepileptischen Arzneistoffen; monoaminergen Aufnahmehemmern, wie Venlafaxin; Opioidanalgetika; Lokalanästhetika; 5HT₁-Agonisten, wie Triptanen, zum Beispiel Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Almotriptan oder Rizatriptan; EP₁-Rezeptorliganden; EP₄-Rezeptorliganden; EP₂-Rezeptorliganden; EP₃-Rezeptorliganden; EP₂-Antagonisten; EP₂-Antagonisten und EP₃-Antagonisten; Bradykininrezeptorliganden und Vanilloidrezeptorliganden; Arzneistoffen gegen rheumatoide Arthritis, zum Beispiel anti-TNF-Arzneistoffen, z. B. Enbrel oder Remicade, anti-IL-1-Arzneistoffen oder DMARD's, z. B. Leflunomid, verwendet werden. Wenn die Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden, können die Verbindungen entweder nacheinander oder gleichzeitig auf jedem geeigneten Weg verabreicht werden.

[0122] Zusätzliche COX-2-Inhibitoren sind in den U.S.-Patenten Nr. 5,474,995, US 5,633,272, US 5,466,823, US 6,310,099 und US 6,291,523; und in WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 und WO 02/18374 offenbart.

[0123] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung kann in Kombination mit anderen Wirkstoffen, wie 5HT3-Antagonisten, NK-1-Antagonisten, Serotoninagonisten, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (S SRI), Noradrenalinwiederaufnahmehemmern (SNRI), tricyclischen Antidepressiva und/oder dopaminergen Antidepressiva, verabreicht werden.

[0124] Geeignete 5HT3-Antagonisten, die in Kombination mit der Verbindung der Erfindung verwendet werden können, schließen zum Beispiel Ondansetron, Granisetron und Metoclopramid ein.

[0125] Geeignete Serotoninagonisten, die in Kombination mit der Verbindung der Erfindung verwendet werden können, schließen Sumatriptan, Rauwolscin, Yohimbin und Metoclopramid ein.

[0126] Geeignete SSRI's, die in Kombination mit der Verbindung der Erfindung verwendet werden können, schließen Fluoxetin, Citalopram, Femoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Indalpin, Sertraline und Zimeldin ein.

[0127] Geeignete SNRI's, die in Kombination mit der Verbindung der Erfindung verwendet werden können, schließen Venlafaxin und Reboxetin ein.

[0128] Geeignete tricyclische Antidepressiva, die in Kombination mit einer Verbindung der Erfindung verwendet werden können, schließen Imipramin, Amitriptylin, Clomipramin und Nortriptylin ein.

[0129] Geeignete dopaminerige Antidepressiva, die in Kombination mit einer Verbindung der Erfindung verwendet werden können, schließen Bupropion und Amineptin ein.

[0130] Es ist selbstverständlich, dass die Verbindungen jeder der vorstehenden Kombinationen oder Zusammensetzungen gleichzeitig (entweder in derselben Arzneimittelformulierung oder verschiedenen Arzneimittelformulierungen), getrennt oder nacheinander verabreicht werden können.

[0131] Die Erfindung stellt somit in einer weiteren Ausführungsform eine Kombination, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zusammen mit einem weiteren therapeutischen Mittel oder Mitteln, bereit.

[0132] Die Kombinationen, auf die vorstehend Bezug genommen wurde, können geeigneterweise zur Verwendung in Form einer Arzneimittelformulierung angeboten werden, und somit umfassen Arzneimittelformulierungen, die eine Kombination, wie vorstehend definiert, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglich

Träger oder Exzipienten umfassen, eine weitere Ausführungsform der Erfindung. Die einzelnen Komponenten dieser Kombinationen können entweder nacheinander oder gleichzeitig in getrennten oder kombinierten Arzneimittelformulierungen verabreicht werden.

[0133] Wenn eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon in Kombination mit einem zweiten therapeutischen Mittel, das gegen denselben Krankheitszustand wirksam ist, verwendet wird, kann sich die Dosis jeder Verbindung von der, wenn die Verbindung allein verwendet wird, unterscheiden. Geeignete Dosen werden von Fachleuten leicht erkannt.

Bestimmung der Agonistenwirksamkeit des Cannabinoid-CB1-Rezeptors

[0134] Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) als Cannabinoid-CB1-Rezeptoragonisten wurde gemäß dem folgenden Versuchsverfahren bestimmt.

Versuchsverfahren

[0135] Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*), die den menschlichen Cannabinoid-CB1-Rezeptor exprimieren, wurden durch Integration einer Expressionskassette in den chromosomalen Locus *ura3* des Hefestamms MMY23 erzeugt. Diese Kassette bestand aus einer DNA-Sequenz, die den menschlichen CB1-Rezeptor, flankiert durch den GPD-Promotor der Hefe am 5'-Ende von CB1 und eine Transkriptionsterminatorsequenz der Hefe am 3'-Ende von CB1, kodiert. MMY23 exprimiert die α-Untereinheit eines chimären Hefe/Säuger-G-Proteins, in dem die 5 C-terminalen Aminosäuren von Gpa1 durch die 5 C-terminalen Aminosäuren des menschlichen Gai3 ersetzt sind (wie in Brown et al. (2000), Yeast 16: 11–22, beschrieben). Man ließ die Zellen bei 30°C in flüssigem, synthetischem Vollmedium (SC) für Hefe (Guthrie und Fink (1991), Methods in Enzymology, Bd. 194) ohne Uracil, Tryptophan, Adenin und Leucin bis zur späten logarithmischen Phase (ungefähr 6 OD₆₀₀/ml) wachsen.

[0136] Die Agonisten wurden als 10 mM Stammlösungen in DMSO hergestellt. Die EC₅₀-Werte (die zur Erzeugung von 50% der maximalen Antwort erforderliche Konzentration) wurden unter Verwendung von 3- bis 5-fachen Verdünnungen (BiomekFX, Beckman) in DMSO abgeschätzt. Die Agonistenlösungen in DMSO (1% des endgültigen Testvolumens) wurden auf schwarze Mikrotiterplatten mit klarem Boden von NUNC (96 oder 384 Vertiefungen) überführt. Die Zellen wurden mit einer Dichte von 0.2 OD₆₀₀/ml in SC-Medium ohne Histidin, Uracil, Tryptophan, Adenin und Leucin, das mit 10 mM 3-Aminotriazol, 0.1 M Natriumphosphat, pH 7.0, und 20 µM Fluorescein-di-β-D-glucopyranosid (FDGlu) ergänzt war, suspendiert. Dieses Gemisch (50 µl pro Vertiefung für Platten mit 384 Vertiefungen, 200 µl pro Vertiefung für Platten mit 96 Vertiefungen) wurde zu dem Agonisten auf den Testplatten (Multidrop 384, Labsystems) gegeben. Nach 24-stündiger Inkubation bei 30°C wurde die Fluoreszenz, die sich aus dem Abbau von FDGlu zu Fluorescein auf Grund von Exoglucanase, einem während des agonistenstimulierten Zellwachstums gebildeten endogenen Hefeenzym, ergab, unter Verwendung eines Mikrotiterplattenlesers Spectrofluor (Tecan; Anregungswellenlänge: 485 nm; Emissionswellenlänge: 535 nm) bestimmt. Die Fluoreszenz wurde gegen die Konzentration der Verbindung aufgetragen, und eine Kurve wurde unter Verwendung einer Anpassung mit 4 Parameter iterativ angepasst, wobei ein Konzentrations-Wirkungs-Wert erzeugt wurde. Die Wirksamkeit (Emax) wurde aus der Gleichung

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{Verbindung X}]} - \text{Min}_{[\text{Verbindung X}]} / \text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]} \times 100\%$$

berechnet, wobei Max_[Verbindung X] und Min_[Verbindung X] das aus der Konzentration-Wirkungs-Kurve angepasste Maximum beziehungsweise Minimum der Verbindung X sind, und Max_[HU210] und Min_[HU210] das aus der Konzentrations-Wirkungs-Kurve angepasste Maximum beziehungsweise Minimum von (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol (HU210; von Tocris erhältlich) sind. Werte des äquieffektiven Molverhältnisses (EMR) wurden aus der Gleichung

$$EMR = EC_{50}[\text{Verbindung X}] / EC_{50}[\text{HU210}]$$

berechnet, wobei EC₅₀[\text{Verbindung X}] die EC₅₀ der Verbindung X und EC₅₀[\text{HU210}] die EC₅₀ von HU210 ist.

[0137] Die gemäß diesem Verfahren untersuchten Verbindungen der Beispiele wiesen an dem klonierten, menschlichen Cannabinoid-CB1-Rezeptor EC₅₀-Werte von > 30000 nM auf.

Bestimmung der Agonistenwirksamkeit des Cannabinoid-CB2-Rezeptors

[0138] Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) als Cannabinoid-CB2-Rezeptoragonisten wurde gemäß dem folgenden Versuchsverfahren bestimmt.

Versuchsverfahren

[0139] Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*), die den menschlichen Cannabinoid-CB2-Rezeptor exprimieren, wurden durch Integration einer Expressionskassette in den chromosomalen Locus *ura3* des Hefestamms MMY23 erzeugt. Diese Kassette bestand aus einer DNA-Sequenz, die den menschlichen CB2-Rezeptor, flankiert durch den GPD-Promotor der Hefe am 5'-Ende von CB2 und eine Transkriptionsterminatorsequenz der Hefe am 3'-Ende von CB2, kodiert. MMY23 exprimiert die α -Untereinheit eines chimären Hefe/Säuger-G-Proteins, in dem die 5 C-terminalen Aminosäuren von Gpa1 durch die 5 C-terminalen Aminosäuren des menschlichen Gai3 ersetzt sind (wie in Brown et al. (2000), Yeast 16: 11–22, beschrieben). Man ließ die Zellen bei 30°C in flüssigem, synthetischem Vollmedium (SC) für Hefe (Guthrie und Fink (1991), Methods in Enzymology, Bd. 194) ohne Uracil, Tryptophan, Adenin und Leucin bis zur späten logarithmischen Phase (ungefähr 6 OD₆₀₀/ml) wachsen.

[0140] Die Agonisten wurden als 10 mM Stammlösungen in DMSO hergestellt. Die EC₅₀-Werte (die zur Erzeugung von 50% der maximalen Antwort erforderliche Konzentration) wurden unter Verwendung von 3- bis 5-fachen Verdünnungen (BiomekFX, Beckman) in DMSO abgeschätzt. Die Agonistenlösungen in DMSO (1% des endgültigen Testvolumens) wurden auf schwarze Mikrotiterplatten mit klarem Boden von NUNC (96 oder 384 Vertiefungen) überführt. Die Zellen wurden mit einer Dichte von 0.2 OD₆₀₀/ml in SC-Medium ohne Histidin, Uracil, Tryptophan, Adenin und Leucin, das mit 10 mM 3-Aminotriazol, 0.1 M Natriumphosphat, pH 7.0, und 20 μ M Fluorescein-di- β -D-glucopyranosid (FDGlu) ergänzt war, suspendiert. Dieses Gemisch (50 μ l pro Vertiefung für Platten mit 384 Vertiefungen, 200 μ l pro Vertiefung für Platten mit 96 Vertiefungen) wurde zu dem Agonisten auf den Testplatten (Multidrop 384, Labsystems) gegeben. Nach 24-stündiger Inkubation bei 30°C wurde die Fluoreszenz, die sich aus dem Abbau von FDGlu zu Fluorescein auf Grund von Exoglucanase, einem während des agonistenstimulierten Zellwachstums gebildeten endogenen Hefeenzym, ergab, unter Verwendung eines Mikrotiterplattenlesers Spectrofluor (Tecan; Anregungswellenlänge: 485 nm; Emissionswellenlänge: 535 nm) bestimmt. Die Fluoreszenz wurde gegen die Konzentration der Verbindung aufgetragen, und eine Kurve wurde unter Verwendung einer Anpassung mit 4 Parametern iterativ angepasst, wobei ein Konzentrations-Wirkungs-Wert erzeugt wurde. Die Wirksamkeit (E_{max}) wurde aus der Gleichung

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{Verbindung X}]} - \text{Min}_{[\text{Verbindung X}]} / \text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]} \times 100\%$$

berechnet, wobei Max_[Verbindung X] und Min_[Verbindung X] das aus der Konzentrations-Wirkungs-Kurve angepasste Maximum beziehungsweise Minimum der Verbindung X sind, und Max_[HU210] und Min_[HU210] das aus der Konzentrations-Wirkungs-Kurve angepasste Maximum beziehungsweise Minimum von (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol (HU210; von Tocris erhältlich) sind. Werte des äquieffektiven Molverhältnisses (EMR) wurden aus der Gleichung

$$\text{EMR} = \text{EC}_{50}[\text{Verbindung X}] / \text{EC}_{50}[\text{HU210}]$$

berechnet, wobei EC₅₀ [Verbindung X] die EC₅₀ der Verbindung X und EC₅₀ [HU210] die EC₅₀ von HU210 ist.

[0141] Die gemäß diesem Verfahren untersuchten Verbindungen der Beispiele 1 bis 38, 50 bis 55, 69 bis 93, 104 bis 172, 204, 208 bis 220, 223, 224, 234 bis 279, 293 und 295 bis 297 wiesen an dem klonierten, menschlichen Cannabinoid-CB2-Rezeptor EC₅₀-Werte von < 300 nM und Wirksamkeitswerte von > 50% auf.

[0142] Die gemäß diesem Verfahren untersuchten Verbindungen der Beispiele 39 bis 45, 56 bis 62, 94 bis 102, 173 bis 177, 280 bis 292, 294 und 298 bis 304 wiesen an dem klonierten, menschlichen Cannabinoid-CB2-Rezeptor EC₅₀-Werte von < 1000 nM und Wirksamkeitswerte von > 50% auf.

[0143] Die gemäß diesem Verfahren untersuchten Verbindungen der Beispiele 46 bis 49, 63 bis 68, 103, 178 bis 203, 205 bis 207, 222, 225 bis 233 und 305 wiesen an dem klonierten, menschlichen Cannabinoid-CB2-Rezeptor EC₅₀-Werte von > 1000 nM und/oder Wirksamkeitswerte von < 50% auf.

[0144] Die gemäß diesem Verfahren untersuchte Verbindung von Beispiel 221 wies an dem klonierten, menschlichen Cannabinoid-CB2-Rezeptor einen EC₅₀-Wert zwischen 300 und 1000 nM und einen Wirksam-

keitswert von < 30% auf.

[0145] Die folgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung, jedoch nicht zur Einschränkung der Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung.

[0146] Die folgenden Abkürzungen werden hier verwendet:

MDAP bedeutet massengerichtete Selbstreinigung;
 THF bedeutet Tetrahydrofuran;
 DCM bedeutet Dichlormethan;
 DMSO bedeutet Dimethylsulfoxid;
 TFA bedeutet Trifluoressigsäure.

[0147] Alle experimentellen NMR-Daten wurden, wenn es nicht angegeben ist, bei 400 MHz aufgezeichnet.

Für massengerichtete Selbstreinigung verwendete Bedingungen, Hardware und Software

Hardware

[0148] Gradientenpumpe 600 von Waters, Probengeber 2700 von Waters, Reagenzgeber von Waters, Massenspektrometer ZMD von Micromass, Fraktionssammler 202 von Gilson, Abfallsammler Aspec von Gilson.

Software

Masslynx, Version 3.5, von Micromass

Säule

[0149] Die verwendete Säule ist typischerweise eine ABZ+-Säule von Supelco, deren Abmessungen ein Innendurchmesser von 10 mm mal eine Länge von 100 mm sind. Die Teilchengröße der stationären Phase beträgt 5 µm.

Lösungsmittel

A. Wässriges Lösungsmittel = Wasser + 0.1% Ameisensäure

B. Organisches Lösungsmittel = MeCN:Wasser, 95:5, + 0.05% Ameisensäure

Lösungsmittel zur Nachspülung = MeOH:Wasser, 80:20, + 50 mMol Ammoniumacetat

Lösungsmittel zur Nadelspülung = MeOH:Wasser:DMSO, 80:10:10

Verfahren

[0150] 5 Verfahren werden abhängig von der analytischen Retentionszeit der Verbindung von Interesse verwendet. Sie alle weisen eine Fließgeschwindigkeit von 20 ml/min und eine 15-minütige Laufzeit auf, die einen 10-minütigen Gradienten, gefolgt von einer 5-minütigen Säulenspülung und einem Reäquilibrationsschritt umfasst.

Verfahren 1 MDAP 1.5–2.2 = 0–30% B

Verfahren 2 MDAP 2.0–2.8 = 5–30% B

Verfahren 3 MDAP 2.5–3.0 = 15–55% B

Verfahren 4 MDAP 2.8–4.0 = 30–80% B

Verfahren 5 MDAP 3.8–5.5 = 50–90% B

Für die Reinigung unter Verwendung des Horizon-Systems von Biotage verwendetes Verfahren

Säule: C18HS 25 + S von Biotage

Fraktionsvolumen: 9 ml; UV-Grenzwert: 0.03 AU

[0151]

Lösungsmittel A = Wasser, B = Acetonitril, Gradient:

Volumen (ml)	A	B
0	70%	30%
240	0%	100%

Beschreibung 1: Methyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinat

[0152] Ein Gemisch aus Methyl-6-chlor-4-(trifluormethyl)nicotinat (0.7 g, von Fluorochem) und 3-Chloranilin (0.62 ml) wurde 6 h auf 120°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch verfestigte sich, und die rohen Kristalle wurden ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

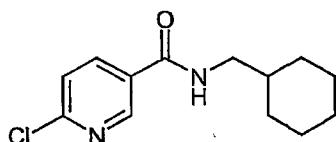
LC-MS (ESI+): $t = 10.20$ min, $[\text{MH}^+] = 331$ und 333.

Beschreibung 2: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäurehydrochlorid

[0153] Eine Lösung von Kaliumhydroxid (510 mg) in Wasser (5 ml) wurde zu einer Suspension von Methyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinat (Beschreibung 1) (1.0 g) in Ethanol (5 ml) gegeben, und die Lösung wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Nach der Entfernung des Ethanolos unter reduziertem Druck wurde das Gemisch mit Wasser (10 ml) verdünnt und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um den pH-Wert auf 1 einzustellen, und der gefällte Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum bei 60°C getrocknet, wobei sich 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäure als sein Hydrochloridsalz (0.62 g) ergab.

LC-MS (ESI+): $t = 8.51$ min, $[\text{MH}^+] = 317$ und 319.

Beschreibung 3: 6-Chlor-N-cyclohexylmethylnicotinamid

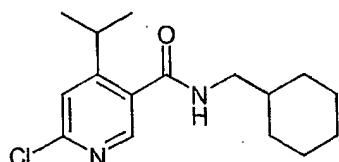


[0154] Eine Lösung von Cyclohexanmethanamin (1.11 ml, von Lancaster) und Triethylamin (1.5 ml) in trockenem Dichlormethan (15 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff während 1 Stunde tropfenweise zu einer Lösung von 6-Chlornicotinoylchlorid (1.5 g, von Lancaster) in trockenem Dichlormethan (15 ml) gegeben. Die Lösung wurde bei 0°C 1 Stunde gerührt. Dichlormethan wurde unter reduziertem Druck entfernt, und Ethylacetat (30 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde mit Wasser (3×20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, wobei sich 6-Chlor-N-cyclohexylmethylnicotinamid (1.96 g) ergab.

NMR (DMSO-d_6) δ : 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.54 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.11 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d von d), 8.69 (1H, t), 8.82 (1H, s).

LC/MS: $t = 2.9$ min, beobachtetes Molekülion $[\text{MH}^+] = 253$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{13}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$.

Beschreibung 4: 6-Chlor-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid



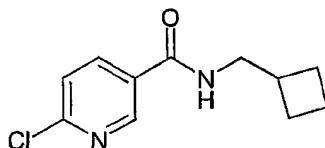
[0155] Eine 2.0 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid (5.3 ml, von. Aldrich) wurde bei 0°C unter Stickstoff tropfenweise zu einer Lösung von 6-Chlor-N-cyclohexylmethylnicotinamid (Beschreibung 3) (0.89 g) in trockenem Tetrahydrofuran (5 ml) gegeben, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Sie wurde auf 0°C abgekühlt, und trockenes Methanol (0.86 ml) wurde tropfenweise zugegeben, und die Lösung wurde 15 Minuten gerührt. 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (0.88 g) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt und dann unter reduziertem Druck auf ca. 6 ml eingedampft.

Die verbliebene Flüssigkeit wurde auf 50°C erwärmt, und t-Butylmethylether (20 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluss 1 Stunde und dann bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, und der Rückstand wurde unter Verwendung einer Chromatographie von Biotage (Silicagel 9385 von Merck) mit Ethylacetat:Isohexan, 1:4, gereinigt, wobei sich 6-Chlor-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid (886 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.19 (6H, d), 1.50 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.08 (2H, t), 3.22 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.57 (1H, t).

LC/MS: t = 3.2 min, beobachtetes Molekülion [MH⁺] = 295, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₁₆H₂₃³⁵CIN₂O.

Beschreibung 5: 6-Chlor-N-cyclobutylmethylnicotinamid

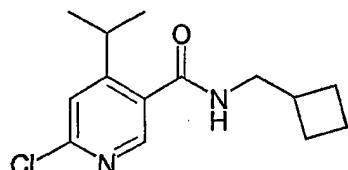


[0156] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in der Beschreibung 3 aus 6-Chlornicotinoylchlorid (1.9 g, von Lancaster), C-Cyclobutylmethylaminhydrochlorid (1.52 g) und Triethylamin (3.4 ml), wobei sich die Titelverbindung (2.02 g) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.71 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.52 (1H, m, Überschuss), 3.31 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.22 (1H, d von d), 8.71 (1H, t), 8.81 (1H, d).

LC/MS: t = 2.51 min, beobachtetes Molekülion [MH⁺] = 225, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₁₁H₁₃³⁵CIN₂O.

Beschreibung 6: 6-Chlor-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid

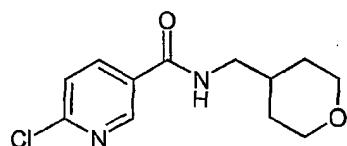


[0157] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in der Beschreibung 4 aus 6-Chlor-N-cyclobutylmethylnicotinamid (Beschreibung 3) (2.00 g) und 2.0 M Isopropylmagnesiumchlorid in THF (13.5 ml), wobei sich die Titelverbindung (1.31 g) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (6H, d), 1.72 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.50 (1H, m, Überschuss), 3.20 (1H, m), 3.27 (2H, t), 7.53 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.58 (1H, t).

LC/MS: t = 3.07 min, [MH⁺] = 267, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₁₄H₁₉³⁵CIN₂O.

Beschreibung 7: 6-Chlor-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

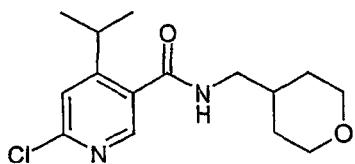


[0158] Auf ähnliche Art und Weise wie in der Beschreibung 5 ergaben 6-Chlornicotinoylchlorid (1.90 g) und C-(Tetrahydropyran-4-yl)methylamin (1.65 g) die Titelverbindung (1.46 g).

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.1-1.25 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.79 (1H, m), 3.17 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.83 (2H, d von d), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d von d), 8.75 (1H, t), 8.82 (1H, s).

LC/MS: t = 2.1 min, [MH⁺] = 255, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₁₂H₁₅³⁵CIN₂O₂.

Beschreibung 8: 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

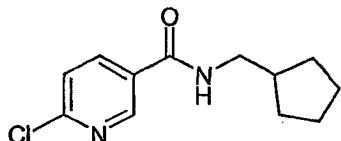


[0159] Auf ähnliche Art und Weise wie in der Beschreibung 4 ergaben 6-Chlor-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 7) (1.46 g) und 2.0 M Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (8.5 ml) die Titelverbindung (624 mg).

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.1-1.25 (2H, m), 1.19 (6H, d), 1.60 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.21 (1H, m), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, d von d), 7.54 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.63 (1H, t).

LC/MS: t = 2.4 min, [MH⁺] = 297, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₁₅H₂₁³⁵ClN₂O₂.

Beschreibung 9: 6-Chlor-N-cyclopentylmethylnicotinamid

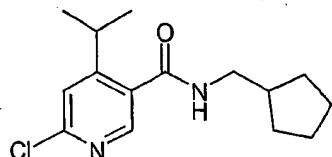


[0160] Auf ähnliche Art und Weise wie in der Beschreibung 3 ergaben 6-Chlornicotinoylchlorid (0.50 g) und Cyclopentanmethylaminhydrochlorid (385 mg) die Titelverbindung (534 mg).

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.2-1.3 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.13 (1H, m), 3.20 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d von d), 8.74 (1H, t), 8.82 (1H, s).

LC/MS: t = 2.7 min, [MH⁺] = 239, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₁₂H₁₅³⁵ClN₂O.

Beschreibung 10: 6-Chlor-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid

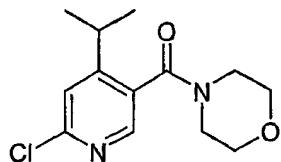


[0161] Auf ähnliche Art und Weise wie in der Beschreibung 4 ergaben 6-Chlor-N-cyclopentylnicotinamid (Beschreibung 9) (532 mg) und 2.0 M Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (3.4 ml) die Titelverbindung (166 mg).

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (6H, d), 1.2-1.3 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.10 (1H, m), 3.17 (2H, t), 3.21 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.61 (1H, t).

LC/MS: t = 3.1 min, [MH⁺] = 281, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₁₅H₂₁³⁵ClN₂O.

Beschreibung 11: 1-(6-Chlor-4-isopropylpyridin-3-yl)-1-morpholin-4-ylmethanon



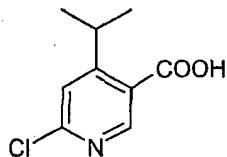
[0162] Auf ähnliche Art und Weise wie in der Beschreibung 4 ergaben 1-(6-Chlorpyridin-3-yl)-1-morpholin-4-ylmethanon (534 mg, Lit: U.S.-Patentanmeldung 2002183309 (2002)) und 2.0 M Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (3.6 ml) die Titelverbindung (169 mg).

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (6H, t), 2.89 (1H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 7.60 (1H, s),

8.26 (1H, s).

LC/MS: $t = 2.3$ min, $[\text{MH}^+] = 269$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{13}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

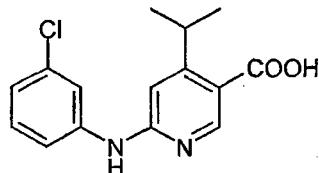
Beschreibung 12: 6-Chlor-4-isopropylnicotinsäure



[0163] 2 M Isopropylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (48 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff während 1 Stunde tropfenweise zu einer Lösung von 6-Chlornicotinsäure (Aldrich) (6.0 g) in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) gegeben, und die Lösung wurde bei 0°C 3 Stunden und dann bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Sie wurde auf -60°C abgekühlt, und Essigsäure (48 ml), Tetrahydrofuran (40 ml) und Mangan(III)-acetatdihydrat (20.4 g) wurden der Reihe nach zugegeben. Das Gemisch wurde bei -70°C 30 Minuten und darin bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die Suspension wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (150 ml) und Wasser (120 ml) verteilt, und die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Dichlormethan (2×50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4) und unter reduziertem Druck eingedampft, wobei sich nach einer Silicagelchromatographie unter Verwendung von Isohexan:Ethylacetat, 3:1, 6-Chlor-4-isopropylnicotinsäure (2.31 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.21 (6H, d), 3.76 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.67 (1H, s), 13.55 (1H, br s).LC/MS: $t = 2.6$ min, $[\text{MH}^+] = 200$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_9\text{H}_{10}^{35}\text{ClNO}_2$.

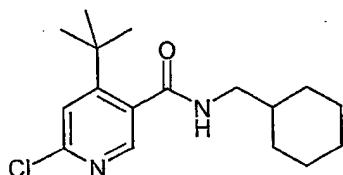
Beschreibung 13: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure



[0164] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 12) (0.50 g) und 3-Chloranilin (265 mg) wurde bei 120°C 1½ Stunden gerührt. Isopropanol wurde zugegeben, und das Gemisch wurde abgekühlt. Unlöslicher Feststoff wurde abfiltriert, der Reihe nach mit Isopropanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, wobei sich 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure (0.51 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.19 (6H, d), 3.93 (1H, m), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.53 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.73 (1H, s), 12.6 (1H, br s).LC/MS: $t = 3.63$ min, $[\text{MH}^+] = 291$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{35}\text{ClNO}_2$.

Beschreibung 14: 4-tert-Butyl-6-chlor-N-cyclohexylmethylnicotinamid



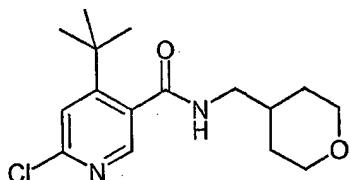
[0165] 1.6 M n-Butyllithium in Hexan (2.7 ml) wurde bei -70°C unter Stickstoff und Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 6-Chlor-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 4) (0.50 g) in trockenem Tetrahydrofuran (3 ml) gegeben. Die Lösung wurde 15 Minuten gerührt, dann auf 0°C erwärmt, und eine Lösung von Methyliodid (0.11 ml) in trockenem Tetrahydrofuran (2 ml) wurde zugegeben, gefolgt von weiterem 30-minütigen Rühren. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und Ethylacetat (10 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung einer Silicagelchromatographie mit Isohe-

xan:Ethylacetat, 17:3, gereinigt und durch MDAP weiter gereinigt, wobei sich die Titelverbindung (83 mg) ergab.

NMR (CDCl_3) δ : 0.95-1.05 (2H, m), 1.15-1.3 (4H, m), 1.42 (9H, s), 1.65-1.8 (5H, m), 3.28 (2H, t), 5.81 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 8.21 (1H, s).

LC/MS: $t = 3.6$ min, $[\text{MH}^+] = 309$, in Übereinstimmung mit $\text{C}_{17}\text{H}_{25}^{35}\text{CIN}_2\text{O}$.

Beschreibung 15: 4-tert-Butyl-6-chlor-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

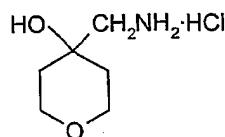


[0166] Auf ähnliche Art und Weise wie in der Beschreibung 14 ergaben 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (1.0 g), 1.6 M n-Butyllithium in Hexan (2.7 ml) und Methyliodid (0.22 ml) nach einer Silicagelchromatographie unter Eluieren mit Isohexan:Ethylacetat, 1:1, und der Reinigung durch MDAP die Titelverbindung (116 mg).

NMR (CDCl_3) δ : 1.3-1.45 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.68 (2H, d), 1.91 (1H, m), 3.34 (2H, t), 3.40 (2H, t), 4.00 (2H, d von d), 6.04 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 8.18 (1H, s).

LC/MS: $t = 2.4$ min, $[\text{MH}^+] = 311$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{16}\text{H}_{23}^{35}\text{CIN}_2\text{O}_2$.

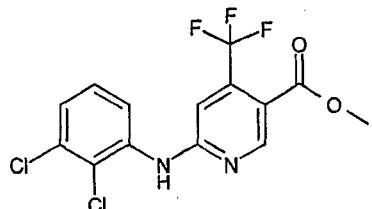
Beschreibung 16: 4-Aminomethyltetrahydropyran-4-ol-hydrochlorid



[0167] Eine Lösung von 4-Hydroxytetrahydropyran-4-carbonitril (0.50 g, wie in Eiden et al., Arch. Pharm., 320, 348 (1987), beschrieben, hergestellt) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von 1.0 M Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (20 ml) gegeben, und die Lösung wurde unter Rückfluss 6 Stunden gerührt. Wasser (1 ml) und 2 N Natriumhydroxidlösung (1 ml) wurden vorsichtig zugegeben, und der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wurde getrocknet (MgSO_4), eingedampft, und der Rückstand wurde in Ethanol (3 ml) gelöst, und konzentrierte Salzsäure (0.5 ml) wurde zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der so erhaltene Feststoff wurde mit Ether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet, wobei sich die Titelverbindung (234 mg) ergab.

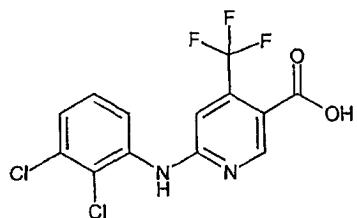
NMR (DMSO-d_6): 1.45-1.6 (4H, m), 2.78 (2H, q), 3.61 (4H, m), 5.07 (1H, br s), 7.89 (3H, br s).

Beschreibung 17: 6-(2,3-Dichlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäuremethylester



[0168] Ein Gemisch aus Methyl-6-chlor-4-(trifluormethyl)nicotinat (2.0 g, 8.37 mmol, von Fluorochem) und 2,3-Dichloranilin (4.06 g, 25 mmol) wurde 18 h auf 130°C erwärmt, wobei sich die Titelverbindung ergab. MS m/z (ESI+): 365, 367 und 369 (Isomerenpeaks) $[\text{MH}^+]$.

Beschreibung 18: 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure

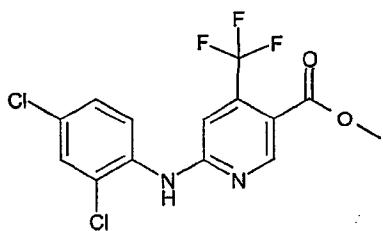


[0169] Eine Lösung von KOH (1.4 g, 25 mmol) in 20 ml EtOH/H₂O (1:1) wurde zu dem rohen Gemisch aus der Beschreibung 17 gegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde unter Rückfluss 3 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert, mit Wasser verdünnt und dreimal (3 × 15 ml) mit Diethylether gewaschen. Nach dem Ansäuern der wässrigen Schicht mit 37%iger HCl auf einen pH-Wert von 1 fiel die Titelverbindung als das Hydrochloridsalz aus, das abfiltriert und unter Vakuum getrocknet wurde. Der Feststoff (2.7 g, 7 mmol) wurde dann in Gegenwart von PS-Diisopropylethylamin (1.80 g, 7 mmol, Beladung 3.88 mmol/g, von Argonaut Technologies) in Dichlormethan (20 ml) suspendiert und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Harzes und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (2.45 g) isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.17 (s br, 1H); 9.61 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.37 (dd, 1H).

MS m/z (ESI+): 351, 353 und 355 (Isomerenpeaks) [MH⁺].

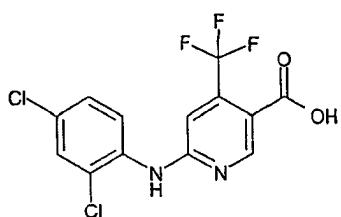
Beschreibung 19: 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäuremethylester



[0170] Ein Gemisch aus Methyl-6-chlor-4-(trifluormethyl)nicotinat (2.0 g, 8.37 mmol, von Fluorochem) und 2,4-Dichloranilin (4.05 g, 25 mmol) wurde 15 h auf 130°C erwärmt, wobei sich die Titelverbindung ergab.

MS m/z (ESI+): 365, 367 und 369 (Isomerenpeaks) [MH⁺].

Beschreibung 20: 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure

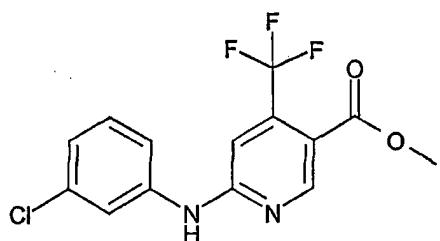


[0171] Die Titelverbindung wurde auf eine Art und Weise, die zu der Beschreibung 18 analog ist, aus dem Produkt der Beschreibung 19 hergestellt und als ein weißer Feststoff (2.62 g) isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.16 (s br, 1H); 9.49 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.40 (s, 1H).

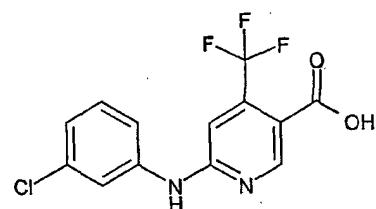
MS m/z (ESI+): 351, 353 und 355 [MH⁺].

Beschreibung 21: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäuremethylester



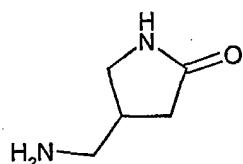
[0172] Ein Gemisch aus Methyl-6-chlor-4-(trifluormethyl)nicotinat (2.5 g, 10.5 mmol) und 3-Chloranilin (2.2 ml, 20.1 mmol) wurde 18 h auf 120°C erwärmt, wobei sich die Titelverbindung ergab.
MS m/z (ESI+): 331 [MH⁺].

Beschreibung 22: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure



[0173] Die Titelverbindung wurde auf eine Art und Weise, die zu der Beschreibung 18 analog ist, aus dem Produkt der Beschreibung 21 hergestellt und als ein weißer Feststoff (1.5 g) isoliert.
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.16 (s br, 1H); 10.28 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.06 (ddd, 1H).
MS m/z (ESI+): 317 [MH⁺].

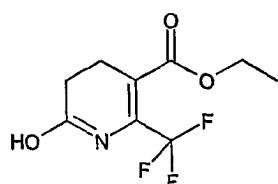
Beschreibung 23: 4-Aminomethylpyrrolidin-2-on



[0174] Natrium (0.1 g, 4.34 mmol) wurde bei -50°C portionsweise zu einer Lösung von 4-Aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-2-on (0.3 g, 1.47 mmol, CAS-Registernr.: 97205-34-0) in 10 ml flüssigem Ammoniak gegeben, und das Gemisch wurde bei -50°C 1 h gerührt. EtOH (10 ml) wurde langsam zugegeben, und man ließ das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreichen und rührte 1 h bei RT. Das Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Titelverbindung (0.21 g), die ohne weitere Reinigung zur Kupplung mit den vorstehend erwähnten Säuren verwendet wurde.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.28 (dd, 1H); 2.89 (dd, 1H); 2.45 (m, 2H); 2.18-1.93 (m, 2H); 1.68 (m, 1H).

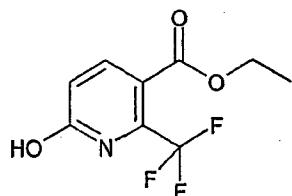
Beschreibung 25: 6-Hydroxy-2-trifluormethyl-4,5-dihydropyridin-3-carbonsäureethylester



[0175] Ein Gemisch aus Ethyl-4,4,4-trifluoracetacetat (14.7 ml, 0.1 mol, 1.6 Äq.), Acrylamid (4.5 g, 0.063 mol, 1.0 Äq.) und p-Tolulsulfonsäure (0.156 g, 0.82 mmol, 0.013 Äq.) in Toluol (60 ml) wurde unter azeotroper Entfernung des Wassers (Dean-Stark-Bedingungen) 38 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch langsame Abdestillation des Toluols bei Atmosphärendruck bis zu einem kleinen Volumen konzentriert. Toluol (60 ml) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde durch langsame Abdestillation des Toluols erneut konzentriert. Nach dreimaligem Wiederholen dieses Vorgangs wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert, und der feste Rückstand wurde durch eine Flashchromatographie (Silicagel, Elutionsmittelgradient: von Hexan/Ethylacetat, 9:1, bis Hexan/Ethylacetat, 8:2) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als ein bräunlicher Feststoff (3.8 g, Ausbeute = 25%) erhalten.

LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+]$ = 238, 210 und 190.

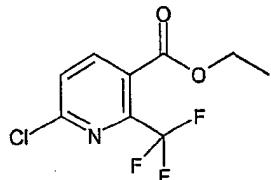
Beschreibung 26: 6-Hydroxy-2-trifluormethylnicotinsäureethylester



[0176] Eine Lösung von 6-Hydroxy-2-trifluormethyl-4,5-dihydropyridin-3-carbonsäureethylester (Beschreibung 25) (4.7 g, 19.8 mmol, 1 Äq.) und N-Bromsuccinimid (3.51 g, 19.8 mmol, 1 Äq.) in 15 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt. Der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wobei sich ein bräunlicher Feststoff ergab, der durch eine Flashchromatographie (Silicagel, Elutionsmittelgradient: von Hexan/Ethylacetat, 9:1, bis Hexan/Ethylacetat, 8:2) gereinigt wurde. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (4.3 g, Ausbeute = 92%) erhalten.

LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+]$ = 236.

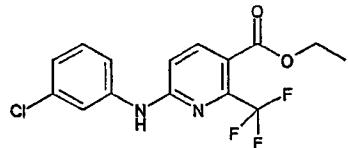
Beschreibung 27: 6-Chlor-2-trifluormethylnicotinsäureethylester



[0177] Ein Gemisch aus 6-Hydroxy-2-trifluormethylnicotinsäureethylester (Beschreibung 26) (2.6 g, 11.0 mmol, 1.0 Äq.) und Phenyldichlorphosphat (2.47 ml, 16.5 mmol, 1.5 Äq.) wurde unter Mikrowellenbestrahlung (170°C, Leistung = 70 W) 30 min erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis gegossen, 20 min gerührt und mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) auf 10 eingestellt, und dann wurde die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der so erhaltene feste Rückstand wurde durch eine Flashchromatographie (Silicagel, Elutionsmittelgradient: von Hexan bis Hexan/Ethylacetat, 98:2) gereinigt, wobei sich 1.7 g der Titelverbindung (Ausbeute = 61%) ergaben.

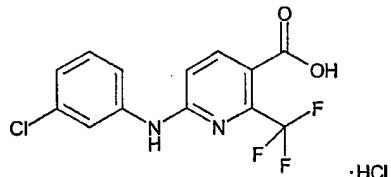
LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+]$ = 254 und 256.

Beschreibung 28: 6-(3-Chlorphenylamino)-2-trifluormethylnicotinsäureethylester



[0178] Ein Gemisch aus 6-Chlor-2-trifluormethylnicotinsäureethylester (Beschreibung 27) (1.4 g, 5.53 mmol, 1.0 Äq.) und 3-Chloranilin (2.91 ml, 27.6 mmol, 5.0 Äq.) wurde 52 h auf 160°C erwärmt, wobei sich ein schwarzer Feststoff ergab, der ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet wurde.
LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+]$ = 345 und 347.

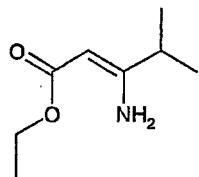
Beschreibung 29: 6-(3-Chlorphenylamino)-2-trifluormethylnicotinsäurehydrochlorid



[0179] Eine Lösung von KOH (1.18 g) in Wasser (25 ml) wurde zu einem Gemisch aus dem rohen 6-(3-Chlorphenylamino)-2-trifluormethylnicotinsäureethylester (Beschreibung 28) in Ethanol (25 ml) gegeben und 8 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen des Ethanol unter reduziertem Druck wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (35 ml) verdünnt und mehrmals mit Diethylether (5 × 200 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit konz. HCl behandelt, um den pH-Wert auf 3 einzustellen, und die Titelverbindung fiel als Hydrochloridsalz aus, wurde abfiltriert und bei 40°C in einem Ofen getrocknet (1.71 g, Ausbeute von Beschreibung 28 und 29 = 87%).

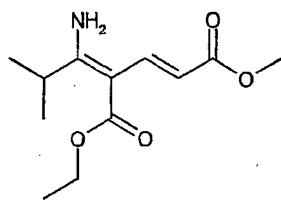
LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+]$ = 317 und 319.

Beschreibung 30: 3-Amino-4-methylpent-2-ensäureethylester



[0180] Ammoniumacetat (2.44 g, 31.6 mol, 5 Äq.) wurde zu einer Lösung von 4-Methyl-3-oxopentansäureethylester (1.0 g, 6.32 mol, 1 Äq.) in Methanol (10 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, und der feste Rückstand wurde mit Dichlormethan (20 ml) verrieben und abfiltriert. Das Filtrat wurde dann mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei sich die Titelverbindung als ein gelbes Öl (0.85 g, Ausbeute = 85%) ergab.

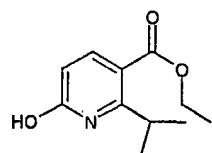
Beschreibung 31: 4-(1-Amino-2-methylpropyliden)pent-2-endisäure-5-ethylester-1-methylester



[0181] Eine Lösung von 3-Amino-4-methylpent-2-ensäureethylester (Beschreibung 30) (5.0 g, 31.84 mmol, 1 Äq.) und Methylpropiolat (3.08 ml, 36.8 mmol, 1.15 Äq.) in trockenem DMSO (20 ml) wurde unter Mikrowellenbestrahlung (1. Zyklus: 20 min, 2. Zyklus: 10 min) auf 170°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (140 ml) verdünnt und zweimal mit Ethylacetat (80 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten, wässrigen NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei sich 9.5 g eines gelben Feststoffes ergaben, der ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet wurde.

LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+]$ = 242 und 196.

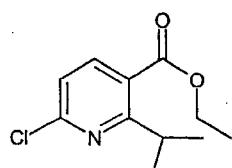
Beschreibung 32: 6-Hydroxy-2-isopropylnicotinsäureethylester



[0182] Eine katalytische Menge von Natrium-tert-butoxid (100 mg) wurde zu einer Suspension des rohen 4-(1-Amino-2-methylpropyliden)pent-2-endisäure-5-ethylester-1-methylesters (Beschreibung 31) (9.5 g) in wasserfreiem Ethanol (100 ml) gegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde 28 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde mit Ethylacetat aufgenommen und dann nacheinander mit NaHCO_3 (wässr.) und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein rötliches Harz ergab. Das Verreiben des Harzes mit Hexan/Diethylether, 1:1, ergab die Titelverbindung als einen Feststoff, der abfiltriert und in einem Ofen getrocknet wurde (1.97 g). Die Mutterlauge wurde konzentriert und durch eine Flashchromatographie (Silicagel, Elutionsmittelgradient: von Hexan/Ethylacetat, 9:1, bis Hexan/Ethylacetat, 7:3) gereinigt, wobei sich eine zweite Menge der reinen Titelverbindung (1.6 g, Gesamtausbeute der Beschreibungen 31 und 32 = 54%) ergab.

LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+] = 210$.

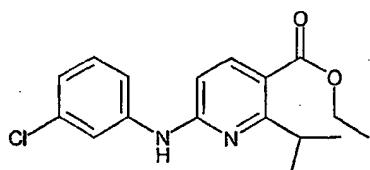
Beschreibung 33: 6-Chlor-2-isopropylnicotinsäureethylester



[0183] Ein Gemisch aus 6-Hydroxy-2-isopropylnicotinsäureethylester (Beschreibung 32) (1.0 g, 4.78 mmol, 1.0 Äq.) und Phenyldichlorphosphat (1.13 ml, 7.56 mmol, 1.5 Äq.) wurde unter Mikrowellenbestrahlung 1 min auf 170°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (25 ml) gegossen, 20 min gerührt und mit Ethylacetat (40 ml) verdünnt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) auf 10 eingestellt, und dann wurde die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei sich 1.11 g der rohen Titelverbindung als ein schwarzes Harz (Ausbeute = 99%) ergaben.

LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+] = 228$ und 230.

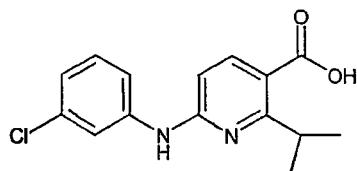
Beschreibung 34: 6-(3-Chlorphenylamino)-2-isopropylnicotinsäureethylester



[0184] Ein Gemisch aus 6-Chlor-2-isopropylnicotinsäureethylester (Beschreibung 33) (1.1 g, 4.84 mmol, 1.0 Äq.) und 3-Chloranilin (1.54 ml, 14.5 mmol, 3.0 Äq.) wurde 4 h auf 120°C erwärmt, wobei sich ein fester Rückstand ergab, der ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet wurde.

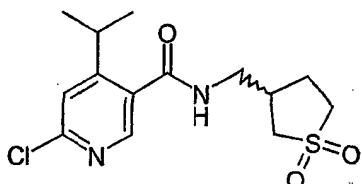
LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+] = 319$ und 321.

Beschreibung 35: 6-(3-Chlorphenylamino)-2-isopropylnicotinsäurehydrochlorid



[0185] Eine Lösung von KOH (1.08 g) in Wasser (10 ml) wurde zu einem Gemisch des rohen 6-(3-Chlorphenylamino)-2-isopropylnicotinsäureethylesters (Beschreibung 34) in Ethanol (10 ml) gegeben und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen des Ethanol unter reduziertem Druck wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (15 ml) verdünnt und mehrmals mit Diethylether (4 × 40 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit konz. HCl behandelt, um den pH-Wert auf 1 einzustellen, und die Titelverbindung fiel als Hydrochlorid-Salz aus, wurde abfiltriert und in einem Ofen bei 40°C getrocknet (0.68 g). Die wässrige Mutterlauge wurde mit NaCl (f) behandelt und mehrmals mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert, und die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit konz. HCl behandelt, und die gefällte Titelverbindung wurde abfiltriert und in einem Ofen getrocknet (0.681 g, Gesamtausbeute der Beschreibung 34 und 35 = 85%).

LC-MS (ESI+): $[\text{MH}^+]$ = 291 und 293.

Beschreibung 36: 6-Chlor-N-(1,1-dioxotetrahydro-1⁶-thiophen-3-ylmethyl)-4-isopropylnicotinamid

[0186] N-Ethylmorpholin (0.22 ml), C-(1,1-Dioxotetrahydro-1⁶-thiophen-3-ylmethyl)methylaminhydrochlorid (111 mg, Lit.: Argyle et al., J. Chem. Soc. (C), 2156, (1967)), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (120 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (120 mg) wurden der Reihe nach zu einer Lösung von 6-Chlor-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 12) (100 mg) in Dimethylformamid (7 ml) gegeben. Die Lösung wurde 5 h gerührt, und man ließ sie über Nacht stehen. Das Dimethylformamid wurde unter reduziertem Druck entfernt, und Ethylacetat (20 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde nacheinander mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung (12 ml), Wasser (12 ml) und Salzlösung (2 × 12 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, wobei sich die Titelverbindung (150 mg) ergab.

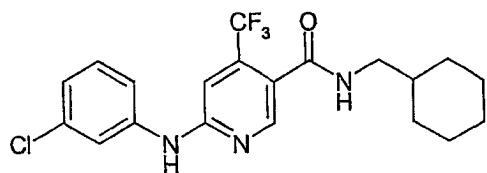
LC/MS: $t = 2.1$ min, $[\text{MH}^+]$ = 331, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{14}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$.

[0187] Alle in den Beispielen verwendeten Amine sind mit Ausnahme der Folgenden im Handel erhältlich, wobei die Synthese der Amine in der Literatur oder vorstehend beschrieben ist.

In der Literatur bekannte Amine

Struktur	CAS-Registernummer
	130290-79-8
	45697-13-0
	6053-81-2
	4415-83-2
	89282-70-2
	88277-83-2
	22990-77-8
	97205-34-0
	22356-89-4
	1857-19-8

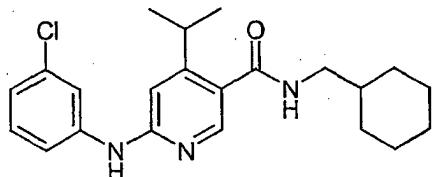
Beispiel 1: 2-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylpyridin-5-carbonsäurecyclohexylmethylamid



[0188] N-Methylmorpholin (283 µl), 4-Aminomethylcyclohexan (80 µl), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (104 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (118 mg) wurden zu einer Lösung von 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäurehydrochlorid (Beschreibung 2) (0.2 g) in Dimethylformamid (5 ml) gegeben. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Dimethylformamid unter reduziertem Druck abgedampft, und Dichlormethan wurde zugegeben. Die Lösung wurde mit einer 5%igen, wässrigen Kaliumcarbonatlösung (5 ml) und dann mit Salzlösung (2 × 3 ml) gewaschen und unter reduziertem Druck eingedampft. Die chromatographische Reinigung (Silicagel; Hexan/Ethylacetat, 8:2) ergab die Titelverbindung (35 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.85 (1H, s), 8.45 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.5 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.15 (1H, s), 7.02 (1H, d), 3.1 (2H, t), 0.85-1.8 (11H, m).
 MS m/z (EI⁺): 411 und 413 [MH⁺] = 328, 315 und 299.
 IR (KBr): 3412 cm⁻¹, 3309, 2925, 2852, 1648.

Beispiel 2: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid

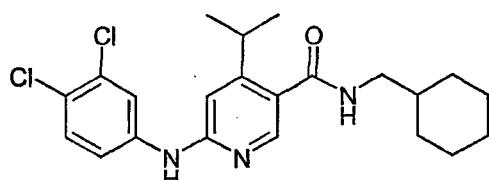


[0189] Ein Gemisch aus 6-Chlor-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 4) (50 mg) und 3-Chloranilin (90 µl) wurde unter Mikrowellenbedingungen 20 Minuten auf 190°C erwärmt. Ethylacetat (5 ml) wurde zugegeben, und die Lösung wurde mit verdünnter Kaliumcarbonatlösung (3 ml) und Wasser (3 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Isohexan verrieben, wobei sich die Titelverbindung (60 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.16 (6H, d), 1.51 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.41 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.06 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.33 (1H, t), 9.41 (1H, s).

LC/MS: t = 3.7 min, beobachtetes Molekülion [MH⁺] = 386, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₈³⁵ClN₃O.

Beispiel 3: N-Cyclohexylmethyl-6-(3,4-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid

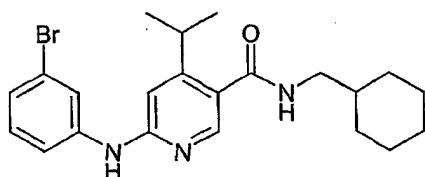


[0190] Ein Gemisch aus 6-Chlor-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 4) (50 mg), 3,4-Dichloranilin (Aldrich) (33 mg), Natrium-t-butoxid (46 mg), Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0) (3.2 mg), 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl (2.6 mg) und Dimethoxyethan (1 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 150°C 30 Minuten bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abgedampft, und Ethylacetat (5 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Wasser (3 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch massengerichtete Selbstreinigungsverfahren gereinigt, wobei sich die Titelverbindung (12.0 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.16 (6H, d), 1.51 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.41 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.50 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.35 (1H, t), 9.62 (1H, s).

LC/MS: t = 3.9 min, [MH⁺] = 420, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₇³⁵Cl₂N₃O.

Beispiel 4: 6-(3-Bromphenylamino)-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid



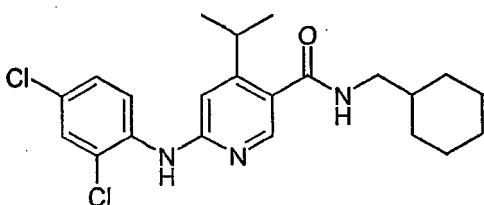
[0191] Ein Gemisch aus 6-Chlor-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 4) (60 mg) und

3-Bromanilin (Aldrich) (0.5 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 180°C 30 Minuten bestrahlt. Das Gemisch wurde in Dichlormethan gelöst und durch eine SepPak-Säule mit 10 g geleitet, um den Überschuss an 3-Bromanilin zu entfernen. Die Elution mit Dichlormethan:Ether, 9:1, entfernte das Rohprodukt, das durch MDAP weiter gereinigt wurde, wobei sich die Titelverbindung (13.6 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.17 (6H, d), 1.52 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.42 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.52 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.33 (1H, t), 9.40 (1H, s).

LC/MS: t = 3.95 min, [MH⁺] = 430, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₈⁷⁹BrN₃O.

Beispiel 5: N-Cyclohexylmethyl-6-(2,4-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid

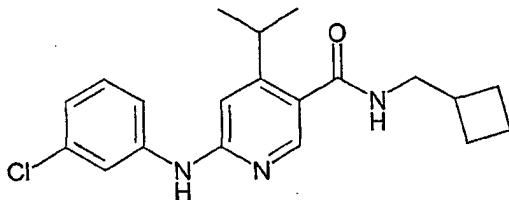


[0192] Ein Gemisch aus 6-Chlor-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 4) (50 mg), 2,4-Dichloranilin (33 mg), Natrium-t-butoxid (23 mg), Tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) (1.6 mg), 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl (1.3 mg) und Dimethoxyethan (1 ml) wurde unter Rückfluss 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abgedampft, und Ethylacetat (5 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Wasser (3 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch MDAP gereinigt, wobei sich die Titelverbindung (12 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.8-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.17 (6H, d), 1.50 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.05 (2H, t), 3.38 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.37 (1H, t), 8.93 (1H, br s).

LC/MS: t = 3.8 min, [MH⁺] = 420, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₇³⁵Cl₂N₃O.

Beispiel 6: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid



[0193] Ein Gemisch aus 6-Chlor-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 6) (80 mg) und 3-Chloranilin (0.5 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 180°C 30 min bestrahlt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (2 ml) verdünnt und auf Silicagel chromatographiert. Der Überschuss an Anilin wurde durch die Elution mit Dichlormethan entfernt, und die Elution mit Dichlormethan/Ether (5:1) ergab dann die Titelverbindung (38 mg).

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, m), 1.74 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.52 (1H, m, Überschuss), 3.23 (2H, t), 3.40 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.33 (1H, t), 9.41 (1H, s).

LC/MS: t = 3.65 min, [MH⁺] = 358, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₀H₂₄³⁵ClN₃O.

Tabelle 1

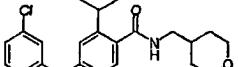
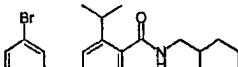
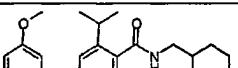
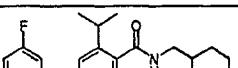
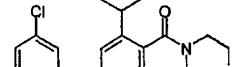
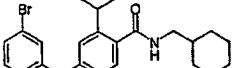
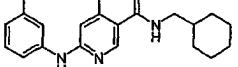
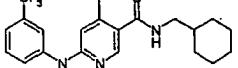
[0194] Präparatives Verfahren A: wie für Beispiel 2, wobei die Temperatur und die Reaktionszeit und beliebige andere Änderungen in der Tabelle enthalten sind.

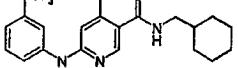
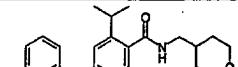
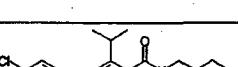
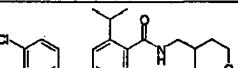
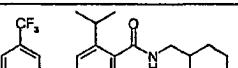
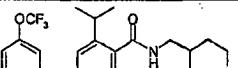
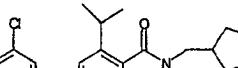
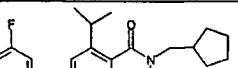
[0195] Präparatives Verfahren B: wie für Beispiel 3, wobei die Temperatur und die Reaktionszeit und beliebige andere Änderungen in der Tabelle angegeben sind.

[0196] Präparatives Verfahren C: wie für Beispiel 6, wobei die Temperatur und die Reaktionszeit und beliebige andere Änderungen in der Tabelle angegeben sind.

[0197] Reinigungsverfahren E: Reinigung durch massengerichtete Selbstreinigungsverfahren.

[0198] Reinigungsverfahren F: Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (2 ml) verdünnt, und die Lösung wurde auf eine Sep-Pack-Säule aus Silicagel aufgetragen. Diese wurde zuerst mit Dichlormethan, gefolgt von Dichlormethan/Ether, 5:1, eluiert, wobei sich das reine Produkt ergab.

Bsp. Nr.	chemischer Name	Struktur	1. Herstellungsverfahren A, B oder C 2. Reaktionstemperatur (°C) 3. Zeit	Reinigungsverfahren E oder F	1. Retentionszeit (min) 2. $[\text{MH}^+]$ 3. Molekülformel
7	6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		A 200°C 1 h	E	3.1 388 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$
8	6-(3-Bromphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		A 200°C 30 min	E	3.1 432 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$
9	N-Cyclohexylmethyl-4-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)nicotinamid		B 150°C 30 min	E	3.4 382 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$
10	N-Cyclohexylmethyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-isopropylnicotinamid		B 150°C 30 min	E	3.6 370 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}$
11	1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-morpholin-4-ylmethanon		A 180°C 30 min	E	3.1 360 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$
12	6-(3-Bromphenylamino)-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.95 430 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}^{79}\text{BrN}_3\text{O}$
13	N-Cyclohexylmethyl-4-isopropyl-6-m-tolylamino-nicotinamid		A 180°C (1 h)	E	3.68 366 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$
14	N-Cyclohexylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethyl-		A 180°C 1 h	E	3.7 420 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$

	phenylamino)-nicotinamid				
15	N-Cyclohexylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethoxy-phenylamino)-nicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.8 436 C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂
16	6-(2,3-Dichlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		B 150°C 30 min	E	3.34 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
17	6-(2,4-Dichlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		B 150°C 30 min	E	3.39 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
18	6-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		B 150°C 30 min	E	3.51 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
19	4-Isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-trifluormethyl-phenylamino)-nicotinamid		A 180°C 1 h	E	3.2 422 C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂
20	4-Isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-trifluormethoxy-phenylamino)-nicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.3 438 C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃
21	6-[(3-Chlor-phenyl)amino]-N-(cyclopentylmethyl)-4-isopropylnicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.76 372 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ ClO
22	N-Cyclopentylmethyl-6-(3-fluorophenylamino)-4-isopropyl-		A 180°C 30 min	E	3.69 356 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ FO

	nicotinamid				
23	N-Cyclopentylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethyl-phenylamino)-nicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.82 406 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ F ₃ O
24	N-Cyclopentylmethyl-4-isopropyl-6-m-tolylaminonicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.52 352 C ₂₂ H ₂₉ ON ₃
25	N-Cyclopentylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethoxy-phenylamino)-nicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.86 422 C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₂ F ₃
26	6-(3-Bromophenyl-amino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.86 422 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ OBr
27	N-Cyclopentylmethyl-4-isopropyl-6-(3-methoxy-phenylamino)nicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.81 418 C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂
28	6-(3-Cyano-phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.55 363 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O
29	6-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.6 391 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ ClFO
30	6-(2-Chlor-4-cyano-phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.76 398 C ₂₂ H ₂₅ N ₄ ClO
31	N-Cyclopentylmethyl-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-isopropylnicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.70 407 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ Cl ₂ O

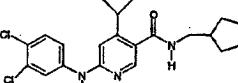
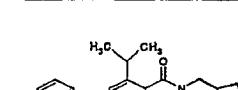
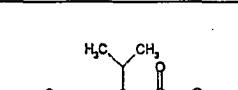
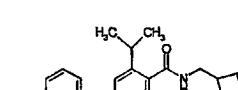
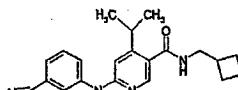
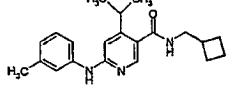
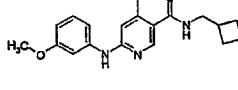
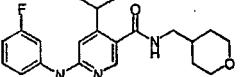
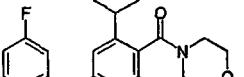
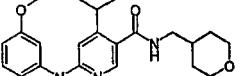
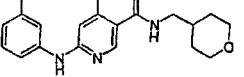
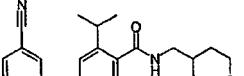
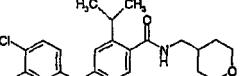
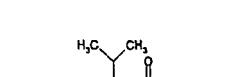
32	N-Cyclopentylmethyl-6-(3,4-dichlorphenyl)-amino)-4-isopropyl-nicotinamid		A 180°C 30 min	E	3.80 407 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ Cl ₂ O
33	6-(3-Brom-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid		C 180°C 30 min	F	3.70 402 C ₂₀ H ₂₄ ⁷⁹ BrN ₃ O
34	N-Cyclobutylmethyl-6-(3-fluor-phenylamino)-4-isopropylnicotinamid		C 180°C 30 min	F	3.49 342 C ₂₀ H ₂₄ FN ₃ O
35	N-Cyclobutylmethyl-6-(3-trifluormethyl-phenylamino)-4-isopropylnicotinamid		C 180°C 30 min	F	3.53 392 C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ O
36	6-(3-Cyano-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid		C 180°C 30 min	F	3.41 349 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O
37	N-Cyclobutylmethyl-4-isopropyl-6-m-tolylamino-nicotinamid		C 180°C 1 h	F	3.39 338 C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O
38	N-Cyclobutylmethyl-4-isopropyl-6-(3-methoxy-phenylamino)-nicotinamid		C 180°C 1 h	F	3.30 354 C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂

Tabelle 2

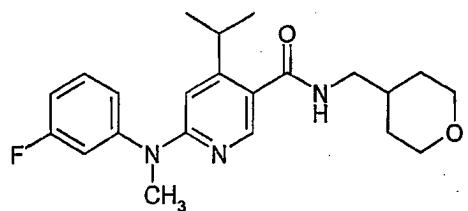
[0199] Die Beispiele 39 bis 45 in der Tabelle 2 wurden auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 2 hergestellt, wobei die Reaktionstemperatur und -zeit in der Tabelle angegeben sind. Ein Sternchen in der 4. Spalte bedeutet, dass das verwendete Herstellungsverfahren dasselbe wie das in Beispiel 46 verwendete war, und das Produkt wurde durch das in der 5. Spalte angegebene Verfahren gereinigt.

[0200] Reinigungsverfahren E: Reinigung durch massengerichtete Selbstreinigungsverfahren.

[0201] Reinigungsverfahren F: Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (2 ml) verdünnt, und die Lösung wurde auf eine Sep-Pack-Säule aus Silicagel aufgetragen. Diese wurde zuerst mit Dichlormethan, gefolgt von Dichlormethan/Ether, 5:1, eluiert, wobei sich das reine Produkt ergab.

Bsp. Nr.	Name	Struktur	1. Reaktionsstemperatur 2. Reaktionszeit	Reinigungsverfahren E oder F	1. Retentionszeit (min) 2. $[M]^{\ddagger}$ 3. Molekülformel
39	6-(3-Fluor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		200°C 1 h	E	2.9 372 $C_{21}H_{26}FN_3O_2$
40	1-[6-(3-Fluor-phenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-morpholin-4-ylmethanon		180°C 30 min	E	2.9 344 $C_{19}H_{22}FN_3O_2$
41	4-Isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		180°C 2 h	E	2.7 384 $C_{22}H_{29}N_3O_3$
42	4-Isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-m-tolylaminonicotinamid		180°C 1 h	E	2.93 368 $C_{22}H_{29}N_3O_2$
43	6-(3-Cyano-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		180°C 30 min	E	2.8 379 $C_{22}H_{26}N_4O_3$
44	6-[(3,4-Dichlor-phenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		180°C 2 h*	E	3.51 436 $C_{22}H_{27}^{35}Cl_2N_3O_2$
45	6-[(3-Bromphenyl)-methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		180°C 2 h*	F	3.31 446 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O_2$

Beispiel 46: 6-[(3-Fluorphenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0202] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (89 mg), 3-Fluor-N-methylanilin (75 mg) und Methansulfonsäure (72 mg) in Dioxan (1 ml) wurde durch Mikrowellen 2 Stunden auf 180°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (20 ml) verdünnt und mit Natriumhydrogen-carbonatlösung (20 ml) und Wasser (2 × 20 ml) gewaschen und bis zu einem Öl eingedampft. Die Reinigung durch eine Chromatographie auf Silicagel (Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol, 10:1) ergab einen Feststoff, der mit Ether/Isohexan, 1:1, verrieben wurde, wobei sich die Titelverbindung (63 mg) ergab. NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (6H, d), 1.15 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.26 (2H, m), 3.34 (1H, m, Überschuss), 3.42 (3H, s), 3.84 (2H, m), 6.64 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.43 (1H, q), 8.11 (1H, s), 8.35 (1H, t). LC/MS: t = 2.97 min, beobachtetes Molekülion [MH⁺] = 386, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₈FN₃O₂.

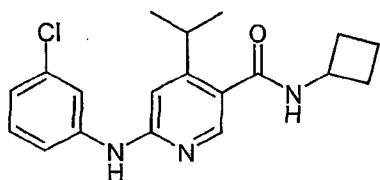
Tabelle 3

[0203] Alle in der Tabelle 3 hergestellten Beispiele wurden durch dasselbe Verfahren, wie für Beispiel 46 angegeben, hergestellt, wobei Änderungen der Reaktionszeit und das Reinigungsverfahren in der Tabelle angegeben sind.

[0204] Reinigungsverfahren E: Reinigung durch massengerichtete Selbstreinigungsverfahren. Reinigungsverfahren F: Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (2 ml) verdünnt, und die Lösung wurde auf eine Sep-Pack-Säule aus Silicagel aufgetragen. Diese wurde zuerst mit Dichlormethan, gefolgt von Dichlormethan/Ether, 10:1, eluiert, wobei sich das reine Produkt ergab.

Bsp. Nr.	Verbindungsname	Verbindungsstruktur	Reaktionszeit	Reinigung, E oder F	1. Retentionszeit (min) 2. $[\text{MH}^+]$ 3. Molekülformel
47	4-Isopropyl-6-(methylphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		1 h	E, dann Silicagelchromatographie, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 50:1, dann 25:1	2.67 368 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$
48	6-[(3-Chlorphenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		2 h	E	3.22 402 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$
49	6-[(4-Chlorphenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		2 h	E	3.20 402 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$

Beispiel 50: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclobutyl-4-isopropylnicotinamid



[0205] N-Ethylmorpholin (69 μl), Cyclobutylamin (17 μl), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (40 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (40 mg) wurden der Reihe nach zu einer Lösung von 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 13) (48 mg) in Dimethylformamid (2.5 ml) gegeben. Die Lösung wurde 3 Stunden gerührt, und man ließ sie über Nacht stehen. Das Dimethylformamid wurde unter reduziertem Druck entfernt, und Ethylacetat (8 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde nacheinander mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml), Wasser (5 ml) und Salzlösung (2 \times 5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, wobei sich die Titelverbindung (40 mg) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16 (6H, d), 1.65 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.2 (2H, m), 3.40 (1H, m), 4.35 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.06 (1H, t), 8.13 (1H, s), 8.56 (1H, d), 9.42 (1H, s).

LC/MS: $t = 3.51$ min, $[\text{MH}^+] = 344$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$.

[0206] Die Verbindungen in den Tabellen 4, 5 und 6 wurden durch das Verfahren, das zur Herstellung von Beispiel 50 verwendet wurde, hergestellt.

Tabelle 4

Bsp. Nr.	Name	Struktur	1. Retentionszeit (min) 2. $[\text{MH}^+]$ 3. Molekülformel
51	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-cyclopropylmethyl-4-isopropylnicotinamid		3.47 344 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$
52	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(2-ethylbutyl)-4-isopropyl-nicotinamid		3.8 374 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$
53	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-cyclohexyl-4-isopropyl-nicotinamid		3.7 372 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$
54	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-4-isopropylnicotinamid		3.46 402 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$
55	1-[6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-piperidin-1-yl-methanon		3.57 358 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$

Tabelle 5

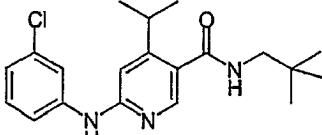
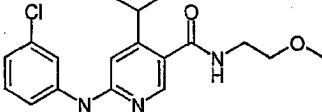
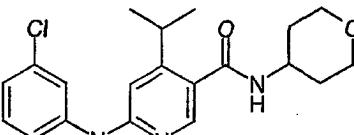
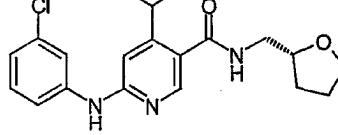
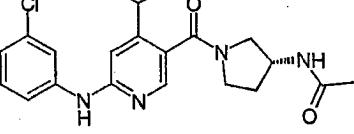
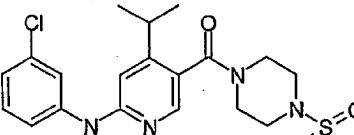
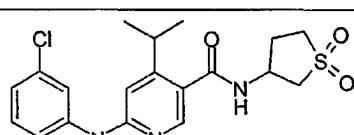
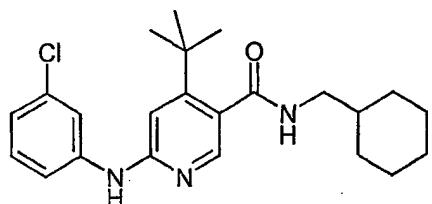
Bsp. Nr.	Name	Struktur	1. Retentionszeit (min) 2. $[\text{MH}^+]$ 3. Molekülformel
56	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(2,2-dimethylpropyl)-4-isopropylnicotinamid		3.6 360 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}^{35}\text{CIN}_3\text{O}$
57	6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)-nicotinamid		3.0 348 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{35}\text{CIN}_3\text{O}_2$
58	6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-nicotinamid		3.0 374 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{35}\text{CIN}_3\text{O}_2$
59	6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-[(R)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]nicotinamid		3.30 374 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{35}\text{CIN}_3\text{O}_2$
60	N-((R)-1-{1-[6-(3-Chlorophenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]methanoyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid		2.77 401 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}^{35}\text{CIN}_4\text{O}_2$
61	1-[6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-methanon		3.1 437 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}^{35}\text{CIN}_4\text{O}_3\text{S}$
62	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydro-1 β -thiophen-3-yl)-4-isopropylnicotinamid		3.0 408 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{35}\text{CIN}_3\text{O}_3\text{S}$

Tabelle 6

Bsp. Nr.	Name	Struktur	1. Retentionszeit (min) 2. [MH ⁺] 3. Molekülformel
63	6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-[(S)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]nicotinamid		3.30 374 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
64	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(1,1-dioxohexahydro-1 ^H -thiopyran-4-yl)-4-isopropylnicotinamid		2.9 422 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_3S$
65	1-[6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-(4-methylpiperazin-1-yl)methanon		2.18 373 $C_{20}H_{25}^{35}ClN_4O$
66	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(2-dimethylaminoethyl)-4-isopropylnicotinamid		2.20 361 $C_{19}H_{25}^{35}ClN_4O$
67	N-((S)-1-{1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]methanoyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid		2.77 401 $C_{21}H_{25}^{35}ClN_4O_2$
68	N-(1-{1-[6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]methanoyl}piperidin-4-yl)methansulfonamid		2.9 451 $C_{21}H_{27}^{35}ClN_4O_3S$

Beispiel 69: 4-tert-Butyl-6-(3-chlorphenylamino)-N-cyclohexylmethylnicotinamid



[0207] Eine Lösung von 4-tert-Butyl-6-chlor-N-cyclohexylmethylnicotinamid (Beschreibung 14) (41 mg), 3-Chloranilin (21 μ l) und Methansulfonsäure (17 μ l) in Dioxan (0.5 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 180°C 30 Minuten bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde durch MDAP gereinigt, wobei sich die Titelverbindung (35 mg) ergab.

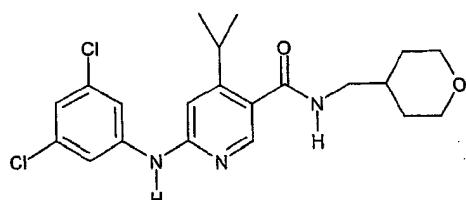
NMR (DMSO-d₆) δ : 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.35 (9H, s), 1.55 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.03 (2H, t), 6.87 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, t), 8.36 (1H, t), 9.39 (1H, s).
LC/MS: t = 4.20 min, [MH⁺] in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₃H₃₀³⁵ClN₃O.

Tabelle 7

[0208] Die in der Tabelle 7 hergestellten Verbindungen wurden auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 69 aus den Zwischenverbindungen der Beschreibung 14 oder Beschreibung 15 hergestellt, wobei die Reaktionszeit in der Tabelle 7 angegeben ist.

Bsp. Nr.	Name	Struktur	Reaktionszeit (Minuten)	1. Retentionszeit (min) 2. $[\text{MH}^+]$ 3. Molekülformel
70	4- <i>tert</i> -Butyl-6-(2,4-dichlorophenylamino)-N-cyclohexylmethylnicotinamid		75	4.35 434 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$
71	4- <i>tert</i> -Butyl-6-(3-chlorophenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		30	3.40 402 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$
72	4- <i>tert</i> -Butyl-6-(3-fluorophenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		30	3.21 386 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2$
73	4- <i>tert</i> -Butyl-6-(2-chlor-3-fluorophenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		30	3.40 420 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}^{35}\text{ClFN}_3\text{O}_2$
74	4- <i>tert</i> -Butyl-6-(2,4-dichlorophenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		60	3.40 436 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$

Beispiel 75: 6-(3,5-Dichlorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0209] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg), 3,5-Dichloranilin (von Aldrich, 109 mg) und Methansulfonsäure (44 μl) in 1,4-Dioxan (1 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 180°C 30 Minuten bestrahlt. Das rohe Gemisch wurde unter Verwendung von MDAP gereinigt, wobei sich 6-(3,5-Dichlorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (50 mg) ergab.

NMR (CDCl_3) δ : 1.21-1.29 (6H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.35-1.49 (2H, m), 1.71 (2H, d), 1.86-1.99 (1H, m),

3.34-3.49 (4H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 4.03 (2H, d), 6.10 (1H, bs), 6.75 (1H, bs), 7.08 (1H, bs), 7.10-7.16 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 8.26 (1H, s).

Tabelle 8

[0210] Präparatives Verfahren B: wie für die Herstellung von Beispiel 3.

[0211] Präparatives Verfahren G: wie für die Herstellung von Beispiel 75.

[0212] Reinigungsverfahren A: Reinigung durch Verreiben wie für Beispiel 2.

[0213] Reinigungsverfahren E: Reinigung durch massengerichtetes Selbstreinigungsverfahren.

[0214] Reinigungsverfahren H: Reinigung unter Verwendung des Horizon-Systems von Biotage, das am Anfang des Versuchsabschnitts ausführlich beschrieben wurde.

	chemischer Name	Struktur	Verfahren	Reinigungsverfahren	R_t (min), [MH ⁺] in Übereinstimmung mit der Molekülformel
76	6-(5-Chlor-2-fluor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.13 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl FN ₃ O ₂
77	6-(3-Chlor-4-fluor-phenylamino)-4-		G	E	3.13 406

	isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid				C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl FN ₃ O ₂
78	6-(3-Chlor-4-trifluormethoxy-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.62 472 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ Cl F ₃ N ₃ O ₃
79	6-(3-Chlor-4-cyano-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.10 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
80	6-(3-Fluor-5-trifluormethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.20 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂
81	6-(2-Fluor-3-trifluormethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.40 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂
82	6-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.41 468 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ Br ³⁵ CIN ₃ O ₂
83	6-(2-Brom-4-chlor-		G	E	3.39 468

	phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid				$C_{21}H_{25}^{79}Br$ $^{35}ClN_3O_2$
84	4-Isopropyl-6-(2-methyl-3-trifluoromethyl-phenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	E	3.09 436 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_2$
85	6-(3-Chlor-4-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	H	3.24 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
86	6-(4-Brom-3-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	A	2.48 446 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O_2$
87	6-(2,5-Dichlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G NB Die Be- strah- lung- zeit betrug 60 min.	E	3.28 422 $C_{21}H_{25}^{35}Cl_2N_3O_2$
88	4-Isopropyl-6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-phenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.23 436 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_2$
89	6-(2-Brom-4-chlor-		G	E	3.97 452

	phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid				$C_{21}H_{25}^{79}Br$ $^{35}CIN_3O$
90	6-(4-Brom-3-chlorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	H	3.48 466 $C_{21}H_{25}^{78}Br$ $^{35}CIN_3O_2$
91	6-(4-Chlor-2-fluorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G	E	3.7 390 $C_{21}H_{25}^{35}Cl$ FN_3O
92	N-Cyclopentylmethyl-6-(3-fluor-4-trifluoromethylphenylamino)-4-isopropyl-nicotinamid		G	H	3.8 424 $C_{22}H_{25}F_4N_3O$
93	6-(4-Cyano-2-methylphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		B	H	3.43 377 $C_{23}H_{28}N_4O$

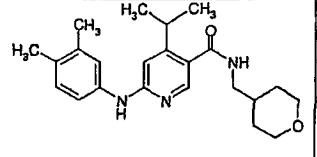
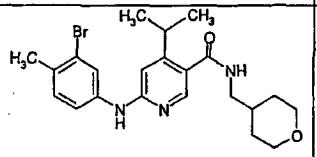
Tabelle 9

[0215] Alle Verbindungen in der Tabelle 9 wurden wie für Beispiel 75 hergestellt und durch das in der Tabelle angegebene Verfahren gereinigt.

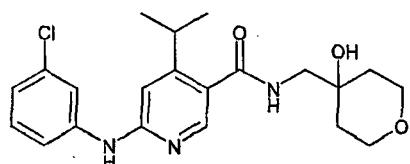
[0216] Reinigungsverfahren E: Reinigung durch massengerichtetes Selbstreinigungsverfahren.

[0217] Reinigungsverfahren H: Reinigung unter Verwendung des Horizon-Systems von Biotage, das am Anfang des Versuchsabschnitts ausführlich beschrieben wurde.

Bsp. Nr.	Name	Struktur	Reinigungsverfahren	R _t (min), [MH ⁺] in Übereinstimmung mit der Molekülformel
94	6-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		E	3.05 406 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O_2$
95	6-(3-Fluor-4-trifluoromethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		E	3.40 440 $C_{22}H_{25}F_4N_3O_2$
96	6-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		E	3.29 447 $C_{23}H_{25}F_3N_4O_2$
97	6-(4-Cyano-2-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		E	2.92 397 $C_{22}H_{25}FN_4O_2$
98	6-(4-Fluor-3-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		H	2.83 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$
99	6-(5-Chlor-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		E	3.02 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
100	6-(3-Fluor-4-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		H	3.03 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$

101	6-(3,4-Dimethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		H	2.85 382 $C_{23}H_{31}N_3O_2$
102	6-(3-Brom-4-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		H	3.32 446 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O_2$

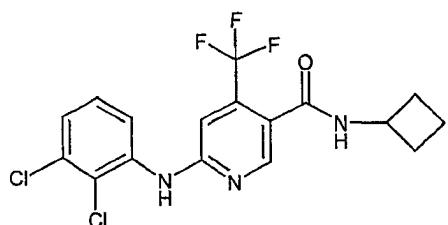
Beispiel 103: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(4-hydroxytetrahydropyran-4-ylmethyl)-4-isopropylnicotinamid



[0218] Dieses wurde durch dasselbe Verfahren, das zur Herstellung von Beispiel 50 verwendet wurde, aus der Beschreibung 16 hergestellt.

LC/MS: $t = 2.89$ min, $[MH^+] = 404$, $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O_3$.

Beispiel 104: 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-N-(cyclobutyl)-4-trifluormethylnicotinamid

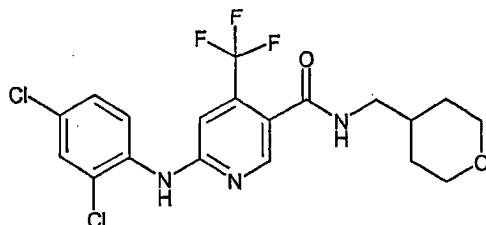


[0219] N-Methylmorpholin (48 μ l, 0.43 mmol), Cyclobutylamin (13 mg, 0.18 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (30 mg, 0.22 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (32 mg, 0.17 mmol) wurden zu einer Lösung von 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure (Beschreibung 18) (50 mg, 0.14 mmol) in Dimethylformamid (3 ml) gegeben. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Dimethylformamid unter reduziertem Druck abgedampft, und Dichlormethan wurde zugegeben. Die Lösung wurde mit einer 5%igen, wässrigen $NaHCO_3$ -Lösung (5 ml), mit Wasser (10 ml) und dann mit Salzlösung (2 \times 3 ml) gewaschen und unter reduziertem Druck eingedampft. Der rohe Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet, wobei sich die Titelverbindung (46 mg, Ausbeute = 81%) ergab.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.27 (s br, 1H); 8.66 (d br, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.90 (dd, 1H); 7.42-7.31 (m, 3H); 4.30 (m, 1H); 2.21 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 1.66 (m, 2H).

MS m/z (EI+); TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μ A, 403 $[M^+]$, 375, 332.

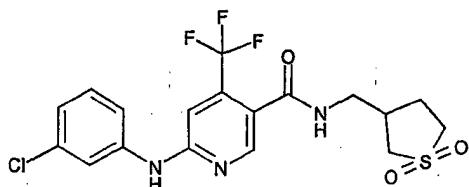
Beispiel 105: 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-4-trifluormethylnicotinamid



[0220] 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (33 mg, 0.24 mmol), Tetrahydropyran-4-ylmethylamin (17 mg, 0.14 mmol) und PS-Carbodiimid (218 mg, 0.28 mmol, Beladung 1.31 mmol/g, von Argonaut Technologies) wurden zu einer Lösung von 6-(2,4-Dichlorphenylamin)-4-trifluormethyl nicotinsäure (Beschreibung 20) (75 mg, 0.21 mmol) in 3 ml Dichlormethan gegeben. Nach Schütteln mit einem Rundschüttler bei Raumtemperatur über Nacht wurde das Harz abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen, und das Filtrat wurde mit einer 5%igen, wässrigen NaHCO_3 -Lösung behandelt. Die organische Schicht wurde durch eine Phasentrennkassette abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand wurde mit Acetonitril verrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet, wobei sich die Titelverbindung (44 mg, Ausbeute = 46%) ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.18 (s, 1H); 8.48 (t br, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.37 (s, 1H); 3.84 (dd, 2H); 3.26 (dd, 2H); 3.10 (dd, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.60 (d br, 2H); 1.18 (m, 2H).
 MS m/z (EI $^+$); TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA : 447 [M $^+$], 412, 333, 314.

Beispiel 106: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-4-trifluormethylnicotinamid

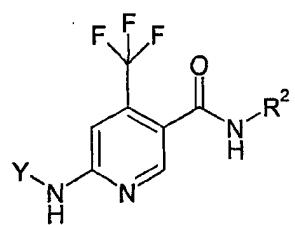


[0221] PS-Carbodiimid (1.6 g, 2 mmol, Beladung 1.31 mmol/g, von Argonaut Technologies) und 1-Hydroxybenzotriazol (0.2 g, 1.5 mmol) wurden zu einer Lösung von 6-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure (Beschreibung 22) (0.35 g, 1 mmol) in trockenem Dichlormethan (15 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen, das Lösungsmittel wurde dann unter reduziertem Druck entfernt. Der feste Rückstand wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (3.5 ml) gelöst, und PS-Diisopropylethylamin (300 mg, 1.16 mmol, Beladung 3.88 mmol/g, von Argonaut Technologies), (1,1-Dioxotetrahydrothiophen-3-yl)methylamin (0.185 g, 1 mmol) und 1-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphat (72 μl , 0.35 mmol) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde in einem verschlossenen Röhrchen unter Mikrowellenbestrahlung (Leistung = 25–30 W) 40 min auf 140°C erwärmt, dann wurde das Harz abfiltriert und mit THF (15 ml) und Dichlormethan (15 ml) gewaschen, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, mit einer 10%igen, wässrigen K_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Die Reinigung durch eine Flashchromatographie auf Silicagel (Anfangselutionsmittel: DCM, Endelutionsmittel: DCM/MeOH, 98:2) ergab die Titelverbindung (210 mg, Ausbeute = 47%).

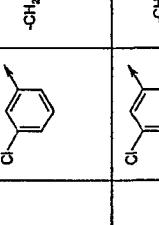
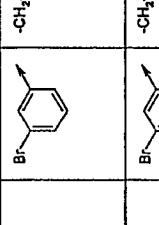
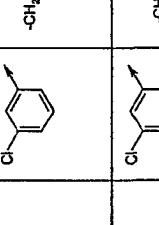
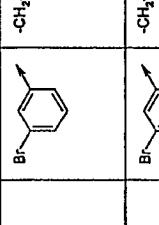
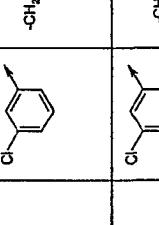
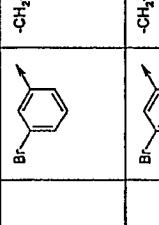
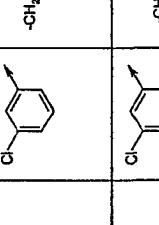
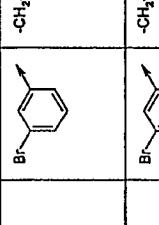
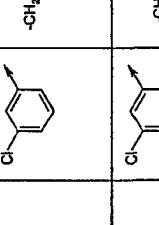
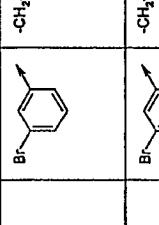
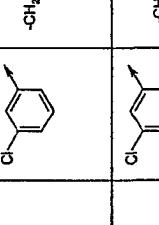
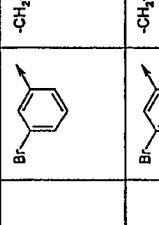
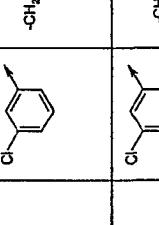
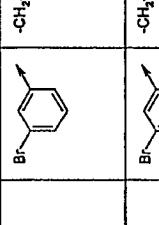
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.37 (d br, 1H); 7.36 (t br, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.04 (s, 1H); 6.98 (d br, 1H); 3.60-3.39 (m, 2H); 3.24-3.12 (m, 2H); 3.02 (ddd, 1H); 2.90-2.70 (m, 2H); 2.38-2.26 (m, 1H); 2.09-1.87 (m, 1H).
 MS m/z (EI $^+$); TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA , 447 [M $^+$]; 299; 236.

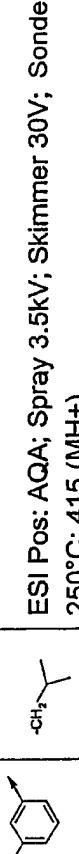
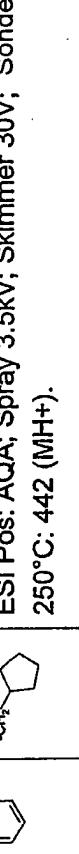
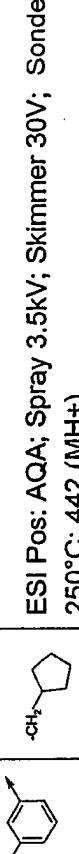
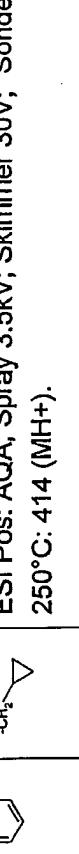
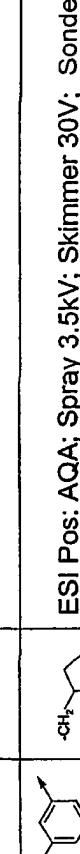
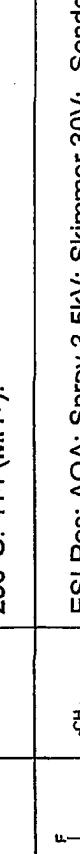
Tabelle 10

[0222] Die in der Tabelle 10 beschriebenen Verbindungen der Beispiele 107 bis 172 wurden, wie in Beispiel 104 (Verfahren A), Beispiel 105 (Verfahren B) und Beispiel 106 (Verfahren C) beschrieben, hergestellt. Das verwendete Verfahren ist in der 3. Spalte angegeben.

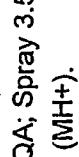
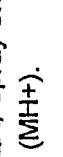
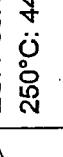
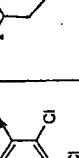
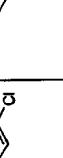
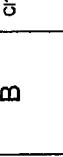
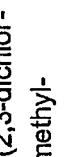
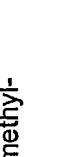


Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	1H -NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
107	N-Cyclohexylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 378 (MH ⁺).
108	N-Cyclopentylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 364 (MH ⁺).
109	N-Cyclobutylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 350 (MH ⁺).
110	N-Cyclobutyl-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			1H -NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.87 (s, 1H); 8.66 (d br, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.02 (dd, 1H); 4.31 (m, 1H); 2.22 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 1.67 (m, 2H). ESI Pos: AQA; Spray 3 kV; Quelle 20 V; Sonde 250°C: 370 (MH ⁺).
111	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 414 (MH ⁺).
112	N-Cyclobutylmethyl-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 383 (MH ⁺).
113	N-Isobutyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 372 (MH ⁺).

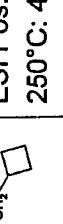
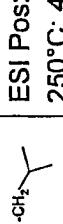
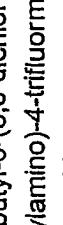
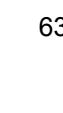
Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	1H -NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
114	N-Cyclopentylmethyl-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 398 (MH ⁺).
115	N-Cyclopropylmethyl-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 370 (MH ⁺).
116	N-Cyclohexylmethyl-6-(3-brom-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 456 (MH ⁺).
117	N-Cycloheptylmethyl-6-(3-brom-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 470 (MH ⁺).
118	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 458 (MH ⁺).
119	N-Cyclobutyl-6-(3-brom-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 414 (MH ⁺).
120	N-Cyclobutylmethyl-6-(3-brom-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 427 (MH ⁺).

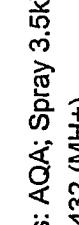
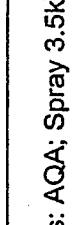
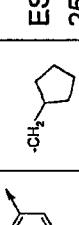
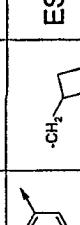
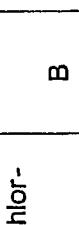
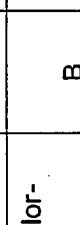
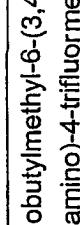
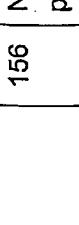
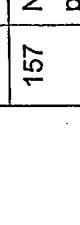
Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
121	N-Isobutyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 415 (MH ⁺).
122	N-Cyclopentylmethyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 442 (MH ⁺).
123	N-Cyclopropylmethyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 414 (MH ⁺).
124	N-Cyclobutylmethyl-6-(2-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 368 (MH ⁺).
125	N-Cycloheptylmethyl-6-(3-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 410 (MH ⁺).
126	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 398 (MH ⁺).
127	N-Cyclobutyl-6-(3-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 354 (MH ⁺).

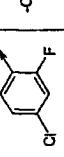
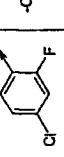
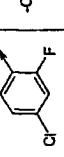
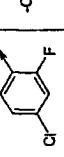
Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
128	N-Cyclohexylmethyl-6-(3-fluor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 396 (MH ⁺).
129	N-Cyclobutylmethyl-6-(3-fluor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 367 (MH ⁺).
130	N-Cyclopentylmethyl-6-(3-fluor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 382 (MH ⁺).
131	N-Isobutyl-6-(3-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 356 (MH ⁺).
132	N-Cyclopropylmethyl-6-(3-fluor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 354 (MH ⁺).
133	N-(1,1-Dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-6-(3-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	C			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 432 (MH ⁺).
134	N-Cyclobutylmethyl-6-(4-fluor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 368 (MH ⁺).

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
135	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2,3-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 448 (MH ⁺).
136	N-Cyclohexylmethyl-6-(2,3-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 446 (MH ⁺).
137	N-Cycloheptylmethyl-6-(2,3-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 460 (MH ⁺).
138	N-Cyclohexylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 447 (MH ⁺).
139	N-Cycloheptylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 460 (MH ⁺).
140	N-Cyclobutyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 404 (MH ⁺).
141	N-Cyclopentylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 432 (MH ⁺).

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
142	N-Cyclobutylmethyl-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 418 (MH ⁺).
143	N-Isobutyl-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 406 (MH ⁺).
144	N-Cyclopropylmethyl-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 404 (MH ⁺).
145	N-(1,1-Dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	C			¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8.38 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.41 (t br, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.04 (s, 1H); 3.60-3.39 (m, 2H); 3.24-3.12 (m, 2H); 3.01 (ddd, 1H); 2.90-2.72 (m, 2H); 2.38-2.26 (m, 1H); 2.09-1.87 (m, 1H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA; 481 (M ⁺); 446; 333; 270.
146	N-Cyclohexylmethyl-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 446 (MH ⁺).
147	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3,5-dichlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 448 (MH ⁺).

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	1H -NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
148	N-Cyclobutyl-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 404 (MH ⁺).
149	N-Cyclopentylmethyl-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 432 (MH ⁺).
150	N-Cyclobutylmethyl-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 418 (MH ⁺).
151	N-Isobutyl-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 406 (MH ⁺).
152	N-Cyclopropylmethyl-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 404 (MH ⁺).
153	N-Isobutyl-6-(3,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			1H -NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.98 (s br, 1H); 8.47 (t br, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.55 (s, 2H); 7.17 (s, 1H); 3.05 (dd, 2H); 1.80 (m, 1H); 0.90 (d, 6H). ESI Pos: AQA; Spray 3 kV; Quelle 20 V; Sonde 250°C: 406 (MH ⁺).

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	1H -NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
154	N-Cyclobutyl-6-(3,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 404 (MH ⁺).
155	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 448 (MH ⁺).
156	N-Cyclopentylmethyl-6-(3,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 432 (MH ⁺).
157	N-Cyclobutylmethyl-6-(3,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 418 (MH ⁺).
158	N-Cyclopropylmethyl-6-(3,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 404 (MH ⁺).
159	N-Cyclohexylmethyl-6-(3,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 446 (MH ⁺).
160	N-Cyclobutylmethyl-6-(2-fluor-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			1H -NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.42 (s, 1H); 8.42 (t br, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.27 (d br, 1H); 3.23 (dd, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.04-1.91 (m, 2H); 1.89-1.64 (m, 4H). EI+; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA; 401(M ⁺)

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	1H -NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
161	N-Cyclopentylmethyl-6-(2-fluor-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.42 (s, 1H); 8.47 (t br, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.27 (d br, 1H); 3.14 (dd, 2H); 2.08 (m, 1H); 1.75-1.42 (m, 6H); 1.29-1.15 (m, 2H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μ A; 415 (M ⁺); 346, 333, 317.
162	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-fluor-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.44 (s, 1H); 8.50 (t br, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.29 (d br, 1H); 3.84 (dd, 2H); 3.26 (dd, 2H); 3.11 (dd, 2H); 1.74 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.19 (m, 2H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μ A; 431 (M ⁺); 346, 333, 317.
163	N-Cyclobutylmethyl-6-(2-chlor-4-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.13 (s, 1H); 8.39 (t br, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.24 (dt, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.22 (dd, 2H); 2.55-2.42 (m, 1H); 2.04-1.63 (m, 6H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μ A; 401 (M ⁺); 366, 317, 298, 254.
164	N-Cyclopentylmethyl-6-(2-chlor-4-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.13 (s, 1H); 8.42 (t br, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.24 (dt, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.13 (dd, 2H); 2.07 (m, 1H); 1.75-1.42 (m, 6H); 1.30-1.15 (m, 2H).

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	$^1\text{H-NMR}$ (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
					El ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA ; 415 (M^+); 380; 346; 317; 298; 254.
165	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-chlor-4-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.14 (s, 1H); 8.45 (t br, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.24 (dt, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.84 (dd, 2H); 3.25 (dd, 2H); 3.10 (dd, 2H); 1.73 (m, 1H); 1.59 (m, 2H); 1.18 (m, 2H). El ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA ; 431.1 (M^+); 346, 333, 317.
166	N-Cyclobutylmethyl-6-(2,4-difluor-phenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.28 (s, 1H); 8.39 (t br, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.31 (ddd, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.08 (t br, 1H); 3.24 (dd, 2H); 2.55-2.42 (m, 1H); 2.04-1.63 (m, 6H). El ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA ; 385 (M^+); 366; 317; 301.
167	N-Cyclopentylmethyl-6-(2,4-difluor-phenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.29 (s, 1H); 8.45 (t br, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.96 (dt, 1H); 7.32 (ddd, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.09 (t br, 1H); 3.13 (dd, 2H); 2.08 (m, 1H); 1.75-1.42 (m, 6H); 1.30-1.16 (m, 2H). El ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA ; 399 (M^+); 380; 330; 317; 301; 298.
168	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-methoxy-5-chlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C; 445 (MH ⁺).

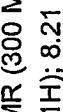
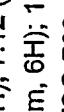
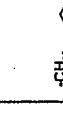
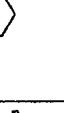
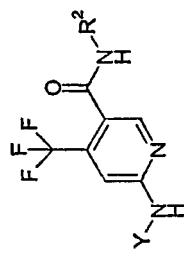
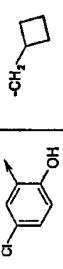
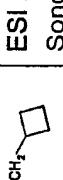
Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
169	N-Cyclobutylmethyl-6-(2-methoxy-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 415 (M ⁺).
170	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-hydroxy-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 430 (M ⁺).
171	N-Cyclohexylmethyl-6-(2-methyl-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.89 (s br, 1H); 8.36 (t br, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.12 (s, 1H); 3.04 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.76-1.39 (m, 6H); 1.29-1.05 (m, 3H); 0.99-0.83 (m, 2H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA: 425 (M ⁺); 410; 342; 329; 313.
172	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-methyl-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.91 (s br, 1H); 8.42 (t br, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.12 (s, 1H); 3.84 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.09 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.82-1.65 (m, 1H); 1.58 (d br, 2H); 1.18 (dq, 2H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA: 427 (M ⁺); 412; 313.

Tabelle 11

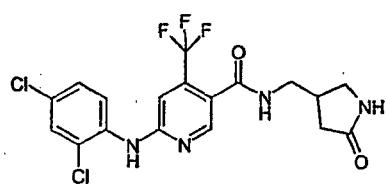
Die in der Tabelle 11 beschriebenen Verbindungen der Beispiele 173 bis 177 wurden, wie in Beispiel 104 (Verfahren A), Beispiel 105 (Verfahren B) und Beispiel 106 (Verfahren C) beschrieben, hergestellt. Das verwendete Verfahren ist in der 3. Spalte angegeben.



Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
173	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-phenylamino-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 380 (MH ⁺).
174	N-Cyclopropylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 336 (MH ⁺).
175	N-Cycloheptylmethyl-6-(3,5-dichlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 460 (MH ⁺).
176	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-methyl-5-chlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.89 (s br, 1H); 8.45 (t br, 1H); 8.30 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.07 (dd, 1H); 3.84 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.10 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.83-1.68 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.27-1.10 (m, 2H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA; 427 (M ⁺); 412; 313.

177	N-Cyclobutylmethyl-6-(2-hydroxy-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 400 (MH ⁺).
-----	---	---	--	---	---

Beispiel 196: N-(5-Oxopyrrolidin-3-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid

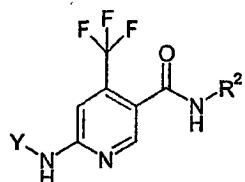


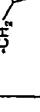
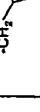
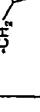
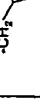
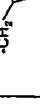
[0223] PS-Carbodiimid (0.305 g, 0.4 mmol, Beladung 1.31 mmol/g, von Argonaut Technologies) und 1-Hydro-

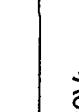
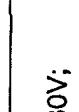
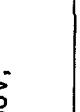
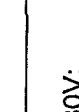
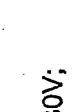
xy-7-azabenzotriazol (0.046 g, 0.34 mmol) wurden zu einer Lösung von 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-(trifluoromethyl)nicotinsäure (Beschreibung 20) (0.08 g, 0.22 mmol) in trockenem Dichlormethan (5 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen, und das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde in wasserfreiem N-Methylpyrrolidon (1 ml) gelöst, und 4-Aminomethylpyrrolidin-2-on (23 mg, 0.20 mmol) wurde zugegeben. Die Lösung wurde in einem verschlossenen Röhrchen unter Mikrowellenbestrahlung (Leistung = 50 W) 30 min auf 140°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit einer 10%igen, wässrigen K_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Die chromatographische Reinigung durch präparative HPLC auf einer Symmetry-C₁₈-Säule durch Gradientenelution mit einem Lösungsmittelsystem Wasser/TFA, 99.9:0.1 (A), beziehungsweise CH₃CN/TFA, 99.9:0.1, beziehungsweise (B), mit dem folgenden Gradienten: 5% B (3 min); 5% B → 95% B (11 min); 95% B (1 min); 95% B → 5% B (2 min) ergab die Titelverbindung als Trifluoracetatsalz, das in Dichlormethan suspendiert und mit 0.5 N NaOH behandelt wurde. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, wobei sich die Titelverbindung (42 mg, Ausbeute = 47%) ergab. ESI Pos: AQA; Spray 3.5 kV; Skimmer 30 V; Sonde 250°C: 447 [MH⁺].

Tabelle 12

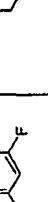
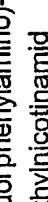
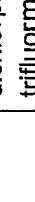
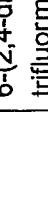
[0224] Die in der Tabelle 12 beschriebenen Verbindungen der Beispiele 178 bis 201 wurden, wie in Beispiel 104 (Verfahren A), Beispiel 105 (Verfahren B) und Beispiel 196 (Verfahren D) beschrieben, hergestellt. Das verwendete Verfahren ist in der 3. Spalte angegeben.



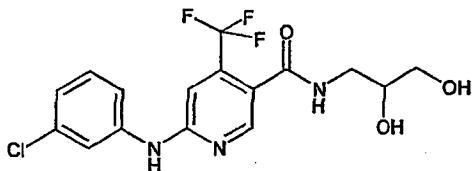
Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	1H -NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
178	N-Cycloheptyl-methyl-6-phenylamino-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 392 (MH ⁺).
179	N-Cyclobutyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 336 (MH ⁺).
180	N-Isobutyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 338 (MH ⁺).
181	N-(3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 429 (MH ⁺).
182	N-(3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 402 (MH ⁺).
183	N-(2-Methoxy-2-methylpropyl)-6-(3-chlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 402 (MH ⁺).
184	N-[(1,4]Dioxan-2-yilmethyl)-6-(3-chlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 416 (MH ⁺).

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
185	N-(Piperdin-2-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 427 (MH ⁺).
186	N-(1-Benzyl-5-oxopyrrolidin-3-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 503 (MH ⁺).
187	N-(5-Oxopyrrolidin-3-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 413 (MH ⁺).
188	N-Methylcarbamoylmethyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 387 (MH ⁺).
189	N-(1-Ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 427 (MH ⁺).
190	N-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 455 (MH ⁺).
191	N-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 430 (MH ⁺).

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	1H -NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
	nicotinamid				
192	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 398 (MH ⁺).
193	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(4-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 398 (MH ⁺).
194	N-(3-Dimethylaminol-2,2-dimethylpropyl)-6-(2,4-dichlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 463 (MH ⁺).
195	N-[(1,4]Dioxan-2-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 450 (MH ⁺).
196 - vollständige Beschreibung siehe vorstehend	N-(5-Oxopyrrolidin-3-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 447 (MH ⁺).
197	N-Methylcarbamoylmethyl-6-(2,4-dichlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 421 (MH ⁺).

Bsp. Nr.	chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	1H -NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
198	N-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 464 (M H^+).
199	N-Cycloheptylmethyl-6-(3,4-dichlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 460 (M H^+).
200	N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2,4-difluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			El $^+$; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μ A; 415 (M $^+$).
201	N-Cyclohexylmethyl-6-(2-methyl-5-chlorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 431 (M H^+).

Beispiel 202: N-(2,3-Dihydroxypropyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid

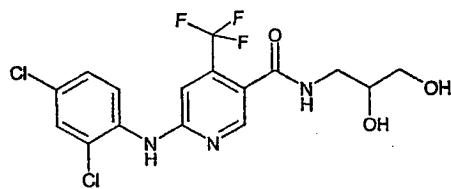


[0225] N-(2,2-Dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid (Beispiel 191) (30 mg, 0.07 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (4 ml) gelöst und über Nacht bei Umgebungstemperatur in Gegenwart von $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ (3 ml) gerührt. Das Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (27 mg, Ausbeute = 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.90 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.41 (t br, 1H); 8.02 (dd, 1H); 7.50 (ddd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.03 (ddd, 1H); 3.65-3.30 (m, 7H); 3.14 (ddd, 1H).

MS m/z (ESI+): AQA; Spray 3.5 kV; Skimmer 30 V; Sonde 250°C: 390 [MH^+].

Beispiel 203: N-(2,3-Dihydroxypropyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid

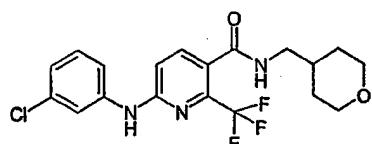


[0226] Die Titelverbindung wurde auf ähnliche Art und Weise, wie die in Beispiel 202 beschriebene, ausgehend von N-(2,2-Dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid (Beispiel 199) (40 mg, 0.09 mmol) hergestellt, und die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (35 mg, Ausbeute = 96%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.66 (s br, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.11 (t br, 1H); 7.05 (s, 1H); 3.89 (s br, 1H); 3.77 (s br, 1H); 3.59-3.47 (m, 3H); 3.42 (ddd, 1H).

MS m/z (ESI+): AQA; Spray 3.5 kV; Skimmer 30 V; Sonde 250°C: 424 [MH^+].

Beispiel 204: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-2-trifluormethylnicotinamid



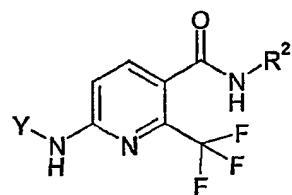
[0227] N-Methylmorpholin (0.14 ml, 1.27 mmol, 2.5 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (110 mg, 0.76 mmol, 1.5 Äq.), N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimidhydrochlorid (120 mg, 0.61 mmol, 1.2 Äq.) und Tetrahydropyran-4-ylmethylamin (77 mg, 0.66 mmol, 1.3 Äq.) wurden nacheinander zu einer Lösung von 6-(3-Chlorphenylamino)-2-trifluormethylnicotinsäurehydrochlorid (180 mg, 0.51 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem DCM (12 ml) gegeben und bei Umgebungstemperatur 12 h gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Gemisch mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und nacheinander mit einer gesättigten, wässrigen NaHCO_3 -Lösung (2 × 20 ml) und Salzlösung (25 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein schwarzer Rückstand ergab, der durch eine Flaschchromatographie (Silicagel, Elutionsmittelgradient: von Hexan/Ethylacetat, 1:9, bis zu reinem Ethylacetat) gereinigt wurde. Die Titelverbindung wurde als ein brauner Feststoff (130 mg, Ausbeute = 61%) erhalten.

EI; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA : 413 [M^+]; 315; 299.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.80 (s, 1H); 8.48 (t br, 1H); 8.02 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.00 (dd, 1H); 3.89 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.09 (dd, 2H); 1.75 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.20 (m, 2H).

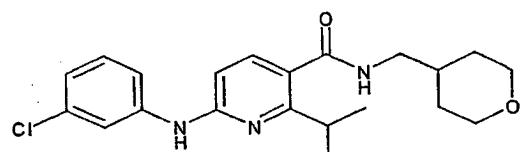
Tabelle 13

[0228] Die Verbindungen von Beispiel 205 bis 209 wurden, wie in Beispiel 204 beschrieben, aus den geeigneten Ausgangsmaterialien über ähnliche Zwischenverbindungen hergestellt, die auf ähnliche Art und Weise wie die in den Beschreibungen 25 bis 29 beschriebenen Zwischenverbindungen hergestellt wurden.



Bsp. Nr.	chemischer Name	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
205	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-cyclohexylmethyl-2-trifluoromethyl-nicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 µA: 411(M+.), 315, 299. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.38(t br, 1H); 8.01(dd, 1H); 7.72(d, 1H); 7.51(dd, 1H); 7.32(dd, 1H); 7.08(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.05(dd, 2H); 1.77-1.57(m, 5H); 1.57-1.41(m, 1H); 1.30-1.10(m, 3H); 1.02-0.83(m, 2H).
206	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-2-trifluoromethyl-nicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 µA: 383 (M+.), 315; 299. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.40(t br, 1H); 8.00(dd, 1H); 7.71(d, 1H); 7.50(dd, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.08(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.21(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.00(m, 2H); 1.95-1.68(m, 4H).
207	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-2-trifluoromethyl-nicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 µA: 397 (M+.), 315; 299. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.42(t br, 1H); 8.02(dd, 1H); 7.71(d, 1H); 7.52(dd, 1H); 7.33(dd, 1H); 7.09(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.14(dd, 2H); 2.08(m, 1H); 1.76-1.43(m, 6H); 1.32-1.16(m, 2H).

Beispiel 208: 6-(3-Chlorphenylamino)-2-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

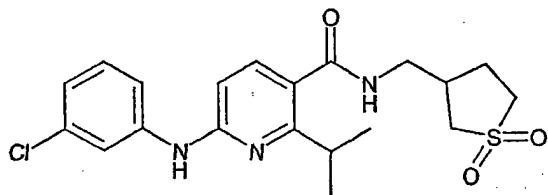


[0229] N-Methylmorpholin (0.14 ml, 1.27 mmol, 2.5 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (100 mg, 0.74 mmol, 1.5 Äq.) und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimidhydrochlorid (115 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äq.) wurden nacheinander zu einer Lösung von 6-(3-Chlorphenylamino)-2-isopropylnicotinsäurehydrochlorid (Beschreibung 35) (0.16 g, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem DCM (5 ml) gegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Tetrahydropyran-4-ylmethylamin (77 mg, 0.66 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben, und die so erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 ml) gelöst und mit einer gesättigten, wässrigen NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei sich ein Feststoff ergab, der mit Hexan/Diethylether, 9:1, verrieben und abfiltriert wurde. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (170 mg, Ausbeute = 89%) erhalten.

EI; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA : 387 [M^+], 289, 273, 243.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.39 (s, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.21 (t br, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.27 (dd, 1H); 6.91 (dd, 1H); 6.65 (d, 1H); 3.86 (m, 2H); 3.45 (m, 1H); 3.27 (m, 2H); 3.10 (dd, 2H); 1.76 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.22 (d, 6H); 1.29-1.12 (m, 2H).

Beispiel 209: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-2-isopropylnicotinamid



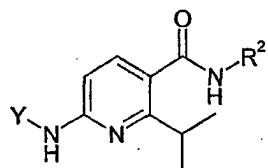
[0230] Ein Gemisch aus 6-(3-Chlorphenylamino)-2-isopropylnicotinsäurehydrochlorid (Beschreibung 35) (166 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol (100 mg, 0.74 mmol, 1.5 Äq.), PS-Dicyclohexylcarbodiimid (760 mg, 1.0 mmol, 2.0 Äq., Beladung = 1.31 mmol/g) und PS-Diisopropylethylamin (154 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äq., Beladung = 3.88 mmol/g) wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Harze wurden abfiltriert, mit DCM und Tetrahydrofuran (30 ml) gewaschen, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in 2.5 ml wasserfreiem THF gelöst, und C-(1,1-Dioxotetrahydro-1⁸-thiophen-3-ylmethylamin (108 mg, 0.72 mmol, 1.44 Äq.) und 1-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphat (53 μl) wurden dann zugegeben. Das Gemisch wurde unter Mikrowellenbestrahlung 20 min auf 140°C erwärmt, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat (30 ml) und 5%igem Na_2CO_3 (wässr.) (20 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde dann mit Salzlösung (20 ml) gewaschen und im Vakuum eingedampft, wobei sich ein Feststoff ergab, der durch eine Flashchromatographie (Silicagel, Elutionsmittel: DCM/MeOH/ NH_4OH , 97:3:0.3) gereinigt wurde. Die Titelverbindung wurde als ein Feststoff (140 mg, Ausbeute = 66%) erhalten.

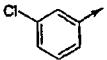
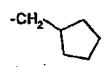
EI; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA : 421 [M^+]; 273.

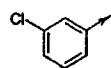
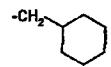
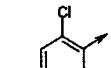
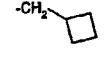
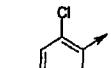
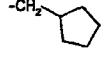
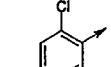
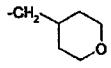
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.41 (s, 1H); 8.36 (t br, 1H); 8.28 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.27 (dd, 1H); 6.91 (dd, 1H); 6.67 (d, 1H); 3.49-3.15 (m, 5H); 3.07 (m, 1H); 2.85 (dd, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 1.86 (m, 1H); 1.09 (d, 6H).

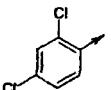
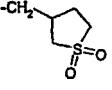
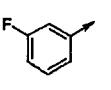
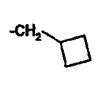
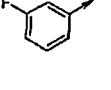
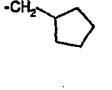
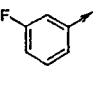
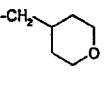
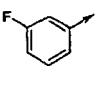
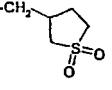
Tabelle 14

[0231] Alle in der Tabelle 14 beschriebenen Beispiele wurden, wie für das Beispiel 208 und 209 beschrieben, aus den geeigneten Ausgangsmaterialien über ähnliche Zwischenverbindungen hergestellt, die auf ähnliche Art und Weise wie die in den Beschreibungen 30 bis 35 beschriebenen Zwischenverbindungen hergestellt wurden. Im besonderen wurden die Verbindungen der Beispiele 210 bis 214 und 216 bis 218 gemäß demselben Versuchsverfahren, wie für das Beispiel 208 beschrieben, hergestellt, während die Verbindungen der Beispiele 215 und 219 gemäß demselben Versuchsverfahren, wie für das Beispiel 210 beschrieben, hergestellt wurden.

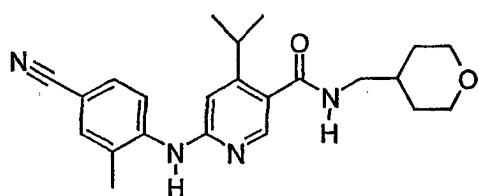


Bsp. Nr.	chemischer Name	Y	R ²	¹ H-NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
210	6-(3-Chlor- phenylamino)-N- cyclopentylmethyl-2- isopropylnicotinamid			EI; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 µA: 371(M ⁺), 289, 273. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.38(s, 1H); 8.29(dd, 1H); 8.19(t br, 1H); 7.48(d, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.91(dd, 1H); 6.66(d,

				1H); 3.44(m, 1H); 3.13(dd, 2H); 2.16-2.04(m, 1H); 1.76-1.42(m, 6H); 1.32-1.19(m, 2H); 1.22(d, 6H).
211	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-cyclohexylmethyl-2-isopropylnicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA: 385(M+.), 289, 273. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.37(s, 1H); 8.28(dd, 1H); 8.14(t br, 1H); 7.49(d, 1H); 7.46(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.90(dd, 1H); 6.65(d, 1H); 3.45(m, 1H); 3.05(dd, 2H); 1.76-1.56(m, 4H); 1.57-1.43(m, 1H); 1.22(d, 6H); 1.22-1.10(m, 4H); 0.94(m, 2H).
212	6-(2,4-Dichlor-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-2-isopropylnicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA: 391 (M+); 356; 322; 307. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.52(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.15(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.47(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.86(d, 1H); 3.39(m, 1H); 3.23(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.06-1.63(m, 6H); 1.13(d, 6H).
213	6-(2,4-Dichlor-phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-2-isopropylnicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA: 405 (M+); 370; 307; 288. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.53(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.19(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.48(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.87(d, 1H); 3.39(m, 1H); 3.13(dd, 2H); 2.11(m, 1H); 1.75-1.41(m, 6H); 1.23(m, 2H); 1.14(d, 6H).
214	6-(2,4-Dichlor-phenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-2-isopropyl-nicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 μA: 421 (M+); 386; 307; 288; 271. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.53(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.20(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.51(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.87(d, 1H); 3.85(m, 2H); 3.39(m, 1H); 3.26(m, 2H); 3.10(dd, 2H); 1.75(m, 1H); 1.60(m, 2H); 1.28-1.07(m, 2H); 1.13(d, 6H).

215	6-(2,4-Dichlor-phenylamino)-N-(1,1-dioxo-tetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-2-isopropyl-nicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 µA: 455 (M+), 420, 307. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.14(d, 1H); 7.51(d, 1H); 7.49(d, 1H); 7.32(d, 1H); 6.78(d, 1H); 3.40-3.10(m, 5H); 3.04(m, 1H); 2.80(dd, 1H); 2.63(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.82(m, 1H); 1.09(d, 6H).
216	6-(3-Fluor-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-2-isopropylnicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 µA: 341 (M+); 257. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.38(s, 1H); 8.15(t br, 1H); 8.00(d, 1H); 7.46(d, 1H); 7.34-7.21(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.65(d, 1H); 3.44(m, 1H); 3.23(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.07-1.64(m, 6H); 1.21(d, 6H).
217	6-(3-Fluor-phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-2-isopropylnicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 µA: 355 (M+); 273; 257; 227. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.38(s, 1H); 8.19(t br, 1H); 8.01(ddd, 1H); 7.47(d, 1H); 7.34-7.22(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.66(d, 1H); 3.44(m, 1H); 3.14(dd, 2H); 2.11(m, 1H); 1.76-1.43(m, 6H); 1.25(m, 2H); 1.22(d, 6H).
218	6-(3-Fluor-phenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-2-isopropyl-nicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 µA: 371 (M+); 273; 257; 227. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.39(s, 1H); 8.20(t br, 1H); 8.00(d, 1H); 7.50(d, 1H); 7.34-7.20(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.66(d, 1H); 3.84(m, 2H); 3.45(m, 1H); 3.36-3.00(m, 2H); 3.11(dd, 2H); 1.76(m, 1H); 1.61(m, 2H); 1.33-1.04(m, 2H); 1.21(d, 6H).
219	6-(3-Fluor-phenylamino)-N-(1,1-dioxo-tetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-2-isopropyl-nicotinamid			ESI POS, Spray 3,5 KV / Quelle: 30V / SONDE: 250°C: 406 (MH+). ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.44(s, 1H); 8.36(t br, 1H); 8.00(ddd, 1H); 7.55(d, 1H); 7.35-7.22(m, 2H); 6.68(m, 1H); 6.67(d, 1H); 3.35-3.14(m, 5H); 3.07(m, 1H); 2.85(dd, 1H); 2.64(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.86(m, 1H); 1.22(d, 6H).

Beispiel 220: 6-(4-Cyano-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

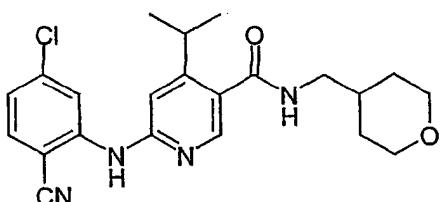


[0232] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg), 4-Amino-3-methylbenzonitril (2 Äq.), Cäsiumcarbonat (168 mg), Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (3.4 mg) und 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos) (2.3 mg) in 1,4-Dioxan (1 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 150°C 30 Minuten bestrahlt. Weitere Mengen von Cäsiumcarbonat (168 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.4 mg) und Xantphos (2.3 mg) wurden zugegeben, und das Gemisch wurde erneut 30 Minuten Mikrowellenbedingungen bei 150°C unterzogen. Ethylacetat wurde zugegeben, und das Gemisch wurde mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetatschicht wurde getrocknet (Natriumsulfat), und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von MDAP gereinigt, wobei sich die Titelverbindung (20 mg) ergab.

NMR (MeOD) δ : 1.25 (6H, d), 1.29-1.43 (2H, m), 1.70 (2H, d), 1.81-1.93 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.21-3.50 (5H, m), 3.98 (2H, dd), 7.01 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.55 (1H, bs), 8.02 (1H, d), 8.09 (1H, s).

LC/MS: $t = 2.89$ min, beobachtetes Molekülion $[\text{MH}^+] = 393$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$.

Beispiel 221: 6-(5-Chlor-2-cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

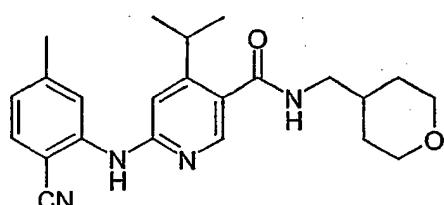


[0233] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg), 2-Amino-4-chlorbenzonitril (61 mg), Cäsiumcarbonat (154 mg), Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0) (3.2 mg), 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos) (2.2 mg) und Dioxan (1 ml) wurde unter Rückfluss und Stickstoff 24 Stunden gerührt. Man ließ das Gemisch abkühlen, und unlösliches Material wurde abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde durch Verreiben mit Ether, gefolgt von der Umkristallisation aus Methanol gereinigt, wobei sich die Titelverbindung als ein gelber Feststoff (53 mg) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.2-1.3 (2H, m), 1.21 (6H, d), 1.62 (2H, d), 1.77 (1H, m), 3.15 (2H, t), 3.29 (2H, t), 3.33 (1H, m), 3.86 (2H, d), 7.05 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.46 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.79 (1H, t), 9.00 (1H, s), 9.74 (1H, s).

LC/MS: $t = 2.3$ min, $[\text{MH}^+] = 413$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

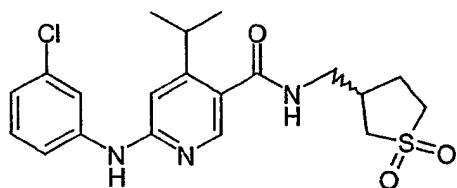
Beispiel 222: 6-(2-Cyano-5-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0234] Auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 221 ergaben 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg) und 2-Amino-4-methylbenzonitril (44.5 mg) die Titelverbindung (38 mg).

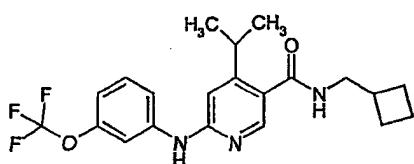
LC/MS: $t = 1.9$ min, $[\text{MH}^+] = 393$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$.

Beispiel 223: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydro-1⁶-thiophen-3-ylmethyl)-4-isopropylnicotinamid



[0235] Auf ähnliche Art und Weise, wie die in Beispiel 50 beschriebene, ergaben 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 13) (30 mg) und C-(1,1-Dioxotetrahydro-1⁶-thiophen-3-yl)methylaminhydrochlorid (Argyle et al., J. Chem. Soc. (C), 1967, 2156) (23 mg) die Titelverbindung (32 mg).
LC/MS: t = 3.0 min, [MH⁺] = 422, in Übereinstimmung mit C₂₀H₂₄³⁵ClN₃O₃S.

Beispiel 224: N-Cyclobutylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethoxyphenylamino)nicotinamid



[0236] Auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 6 ergaben 6-Chlor-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 6) (80 mg) und 3-Trifluormethoxyanilin (0.5 ml) die Titelverbindung (41 mg).
LC/MS: t = 3.73 min, beobachtetes Molekülion [MH⁺] = 408, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₁H₂₄F₃N₃O₂.

Tabelle 15

[0237] Die Beispiele 225 bis 233 wurden durch das in der 4. Spalte angegebene Verfahren hergestellt und durch das in der 5. Spalte angegebene Verfahren gereinigt.

[0238] Herstellungsverfahren G: wie für die Herstellung von Beispiel 75.

[0239] Herstellungsverfahren J: wie für die Herstellung von Beispiel 46.

[0240] Reinigungsverfahren E: massengerichtetes Selbstreinigungsverfahren.

[0241] Reinigungsverfahren H: Horizon von Biotage.

Beispiel Nr.	Verbindungsname	Verbindungsstruktur	Herstellungsverfahren	Reinigungsverfahren	1. Retentionszeit (min)
					2. $[\text{MH}^+]$
					3. Molekülformel
225	6-(2,3-Difluorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	E	2.82min 390 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$
226	6-(3,5-Bistrifluoromethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	E	3.60min 490 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$
227	6-(2,4-Difluorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	E	2.70min 390 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$
228	6-(3-Ethynylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	E	2.88min 378 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$
229	6-(2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G	E	3.82 424 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$

230	6-(3-Cyano-4-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		J	H	2.90 393 C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂
231	6-(3-Cyano-4-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		J	Verreiben des Roh- produkts mit Ethyl- acetat	2.80 397 C ₂₂ H ₂₅ FN ₄ O ₂
232	6-(3-Brom-4-trifluormethoxy-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		J	Verreiben des Roh- produkts mit Ether	3.60 516 C ₂₂ H ₂₅ ⁷⁹ BrF ₃ N ₃ O ₃
233	6-(4-Chlor-2-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		J	H	3.58 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O

Tabelle 16

Die Beispiele 234 bis 279 in dieser Tabelle wurden durch das Verfahren und die Reaktionszeit, die in der 4. Spalte angegeben sind, hergestellt und durch das in der 5. Spalte angegebene Verfahren gereinigt.

Verfahren G: Die Beispiele wurden wie für Beispiel 75 hergestellt.

Verfahren K: Die Beispiele wurden wie für Beispiel 221 hergestellt.

Reinigungsverfahren E: massengerichtetes Selbstreinigungsverfahren.

Reinigungsverfahren H: Horizon von Biotage.

Reinigungsverfahren L: das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, in DCM/MeOH, 1:1, aufgenommen, filtriert und eingedampft, und der Rückstand wurde mit MeOH verrieben.

Beispiel Nr.	Name	Struktur	Reinigungsverfahren/Reaktionszeit	R_t (min), $[MH^+]$ in Übereinstimmung mit der Molekülformel
234	6-(5-Brom-2-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-nicotinamid		G 30 min	3.0 446 $C_{22}H_{28}{^{78}Br}N_3O_2$
235	6-(2-Brom-5-fluor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-nicotinamid		G 1 Stunde	3.0 450 $C_{21}H_{25}{^{79}Br}F N_3O_2$
236	6-(2-Fluor-5-trifluoromethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-nicotinamid		G 30 min	3.2 440 $C_{22}H_{25}F_4N_3O_2$
237	6-(2-Chlor-5-trifluoromethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-nicotinamid		G 1 Stunde	3.4 456 $C_{22}H_{25}{^{35}Cl}F_3N_3O_2$

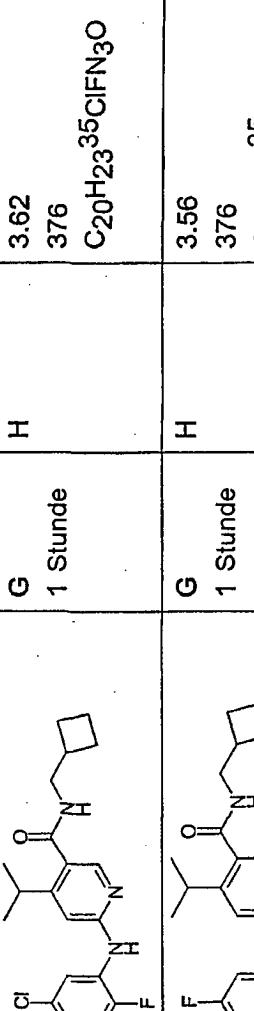
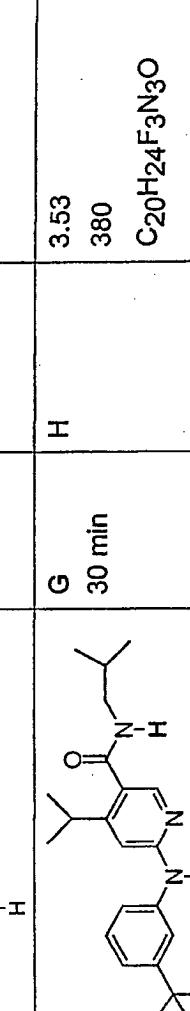
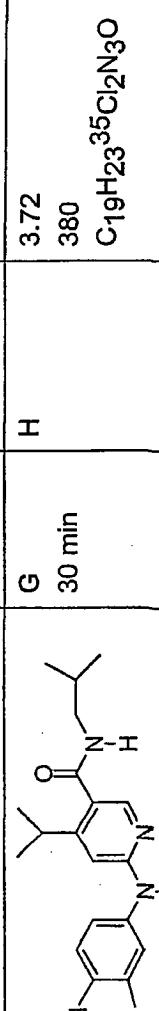
238	6-(2-Brom-5-trifluormethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G 1 Stunde	E	3.4 500 C ₂₂ H ₂₅ ⁷⁹ BrF ₃ N ₃ O ₂
239	6-(3-Brom-4-cyano-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G 30 min	E	3.10 459 C ₂₂ H ₂₅ ⁸¹ BrN ₄ O ₂
240	6-(2-Brom-4-trifluormethoxy-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G 30 min	E	3.40 518 C ₂₂ H ₂₅ ⁸¹ BrF ₃ N ₃ O ₃
241	6-(3-Chlor-2-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G 30 min	E	2.29 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
242	6-(3,5-Difluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G 30 min	E	3.06 390 C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂

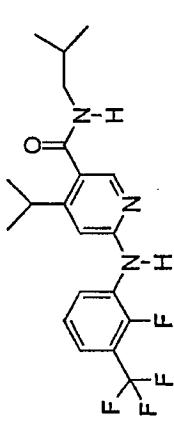
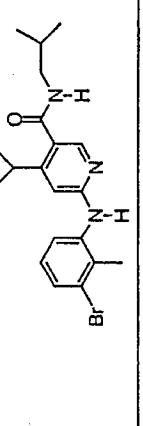
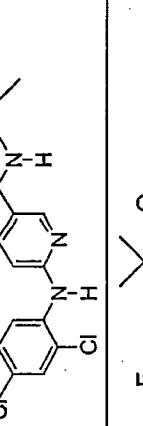
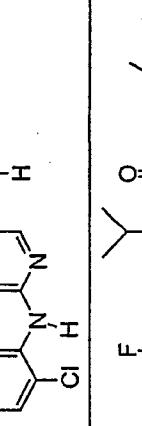
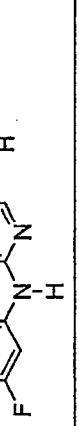
243	6-(2-Chlor-4-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	2.86 406 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O_2$
244	6-(4-Chlor-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	2.90 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
245	6-(2-Fluor-3-trifluormethylphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G	H	3.72 424 $C_{22}H_{25}F_4N_3O$
246	6-(2-Methyl-4-chlorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G	H	3.50 386 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O$
247	6-(3-Chlor-4-cyano-phenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G	H	3.68 397 $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O$
248	6-(4-Brom-2-chlorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G	E	3.91 450 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O$

249	N-Cyclobutylmethyl-6-(2,4-difluorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde	F	3.24 360 C ₂₀ H ₂₃ F ₂ N ₃ O
250	N-Cyclobutylmethyl-6-(2,4-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde	F	3.75 392 C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O
251	N-Cyclobutylmethyl-6-(3,4-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde	Rohprodukt durch Ver- reiben mit DCM/Ether, 1:1, gerei- nigt	3.89 392 C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O
252	N-Cyclobutylmethyl-6-(2,3-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde	H	3.68 392 C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O
253	6-(2-Chlor-4-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde	F	3.37 376 C ₂₀ H ₂₃ ClF ₂ N ₃ O

254	6-(3-Chlor-4-fluor-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G 1 Stunde H	3.63 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O
255	6-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G 1 Stunde H	3.81 436 C ₂₀ H ₂₃ ⁷⁹ Br ³⁵ ClN ₃ O
256	6-(2-Brom-4-chlor-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G 1 Stunde H	3.75 436 C ₂₀ H ₂₃ ⁷⁹ Br ³⁵ ClN ₃ O
257	N-Cyclobutylmethyl-6-(2-fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde H	3.64 410 C ₂₁ H ₂₃ F ₄ N ₃ O
258	6-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G 1 Stunde H	3.35 372 C ₂₁ H ₂₆ ³⁵ ClN ₃ O
259	6-(2-Chlor-4-cyano-phenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		K 3 Stunden L	3.41 383 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O

260	6-(4-Cyano-2-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		K 4 Stunden	L	3.32 367 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O
261	6-(4-Cyano-2-methylphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		K 4 Stunden	L	3.24 363 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O
262	6-(2-Chlor-4-trifluormethylphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		K 4 Stunden	E	3.86 426 C ₂₁ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O
263	N-Cyclobutylmethyl-6-(3,5-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde	H	4.01 392 C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O
264	N-Cyclobutylmethyl-6-(2,5-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde	H	3.78 392 C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O
265	N-Cyclobutylmethyl-6-(3,5-difluorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid		G 1 Stunde	H	3.57 360 C ₂₀ H ₂₃ F ₂ N ₃ O

266	6-(5-Chlor-2-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G 1 Stunde	H	3.62 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O
267	6-(2-Chlor-5-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G 1 Stunde	H	3.56 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O
268	6-(3-Chlorphenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.28 346 C ₁₉ H ₂₄ ³⁵ ClN ₃ O
269	N-Isobutyl-4-isopropyl-6-(3-trifluoromethylphenylamino)-nicotinamid		G 30 min	H	3.53 380 C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₃ O
270	6-(3,4-Dichlorophenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.72 380 C ₁₉ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O

271	6-(2-Fluor-3-trifluoromethyl-phenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.37 398 C ₂₀ H ₂₃ F ₄ N ₃ O
272	6-(3-Brom-2-methyl-phenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.44 406 C ₂₀ H ₂₆ ⁸¹ BrN ₃ O
273	6-(2,4-Dichlorophenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.70 380 C ₁₉ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
274	6-(2-Chlor-5-fluorophenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.60 364 C ₁₉ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O
275	6-(3,5-Difluorophenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.56 348 C ₁₉ H ₂₃ F ₂ N ₃ O

276	6-(5-Chlor-2-fluorophenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.60 364 C ₁₉ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O
277	6-(3-Bromophenylamino)-N-isobutyl-4-isopropylnicotinamid		G 30 min	H	3.63 392 C ₁₉ H ₂₄ ⁸¹ BrN ₃ O
278	6-(2,4-Dichlorophenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydro-1/ ⁶ -thiophen-3-ylmethyl)-4-isopropylnicotinamid		G 30 min aus der Beschrei- bung 38	E	3.2 456 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₃ S
279	6-(4-Brom-3-fluorophenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydro-1/ ⁶ -thiophen-3-ylmethyl)-4-isopropylnicotinamid		G 30 min aus der Beschrei- bung 38	E	3.2 484 C ₂₀ H ₂₃ ⁷⁹ BrFN ₃ O ₃ S

Tabelle 17

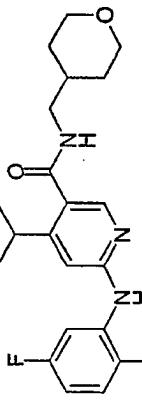
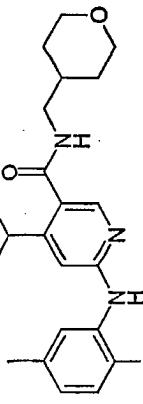
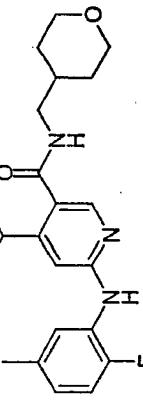
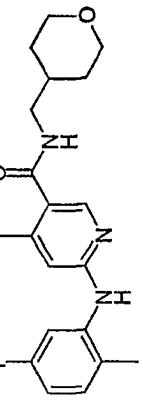
Die Beispiele in dieser Tabelle wurden durch das Verfahren und die Reaktionszeit, die in der 4. Spalte angegeben sind, hergestellt und durch das in der 5. Spalte angegebene Verfahren gereinigt.

Verfahren G: Die Beispiele wurden wie für Beispiel 75 hergestellt.

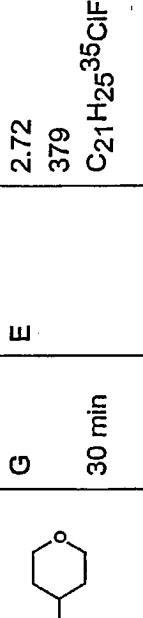
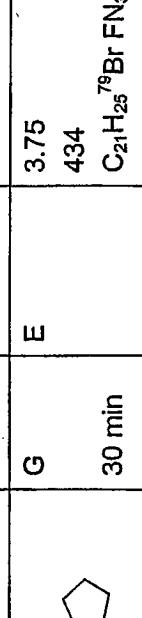
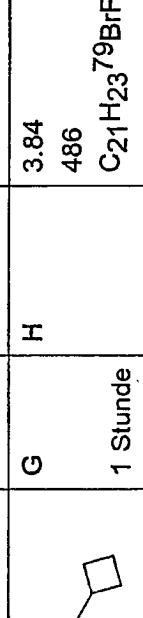
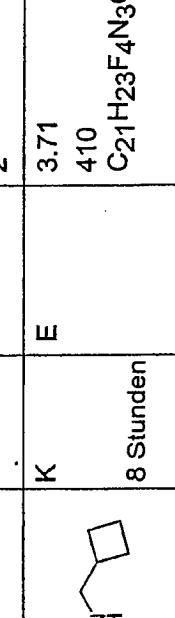
Verfahren K: Die Beispiele wurden wie für Beispiel 221 hergestellt.

Reinigungsverfahren E: massengerichtetes Selbstreinigungsverfahren.

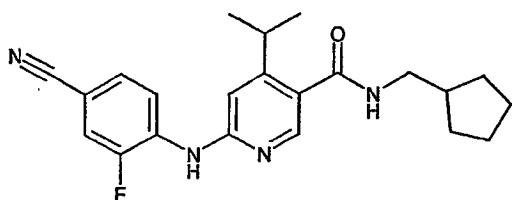
Reinigungsverfahren H: Horizon von Biotope.

Beispiel Nr.	Name	Struktur	Verfahren/ Reaktionszeit	Reinigungsverfahren	R _t (min), [MH ⁺] in Übereinstimmung mit der Molekülfomel
280	6-(2-Chlor-5-fluor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G 1 Stunde	E	3.1 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
281	6-(2-Chlor-5-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G 30 min	E	3.0 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
282	6-(2-Fluor-5-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G 30 min	E	2.8 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
283	6-(5-Fluor-2-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G 1 Stunde	E	2.7 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂

284	6-(3-Brom-2-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	2.98 448 C ₂₂ H ₂₈ ⁸¹ BrN ₃ O ₂
285	4-Isopropyl-6-(2-methyl-4-trifluormethoxyphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	E	3.14 452 C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₃
286	6-(3-Fluor-2-methyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	2.70 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
287	6-(3-Brom-5-trifluormethyl-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.59 501 C ₂₂ H ₂₅ ⁸¹ BrF ₃ N ₃ O ₂
288	6-(4-Cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid		G	E	3.60 490 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂

289	6-(4-Chlor-2-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	2.72 379 C ₂₁ H ₂₅ ClFN ₃ O ₂
290	6-(4-Brom-2-fluorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G	E	3.75 434 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ Br FN ₃ O
291	6-(2-Brom-4-trifluormethoxyphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropyl-nicotinamid		G	H	3.84 486 C ₂₁ H ₂₃ ⁷⁹ BrF ₃ N ₃ O
292	N-Cyclobutylmethyl-6-(2-fluor-4-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylnicotinamid		K	E	3.71 410 C ₂₁ H ₂₃ F ₄ N ₃ O

Beispiel 293: 6-(4-Cyano-2-fluorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid

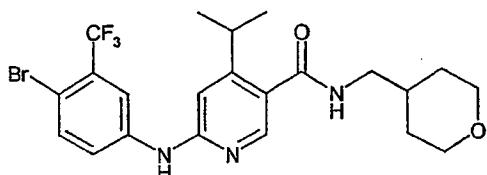


[0242] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 221 aus 6-Chlor-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 10) und 4-Cyano-2-fluoranilin, wobei sich die Titelverbindung (16 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, d), 1.23 (2H, m), 1.51-1.68 (6H, m), 2.11 (1H, m), 3.17 (2H, s), 4.11 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.72 (1H, t), 9.37 (1H, s).

LC/MS: t = 3.4 min, [MH⁺] = 381, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₅FN₄O.

Beispiel 294: 6-(4-Brom-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

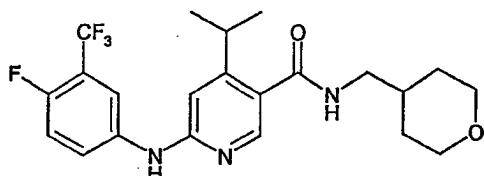


[0243] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg), 4-Brom-3-trifluormethyl (von Lancaster, 162 mg) und Methansulfonsäure (44 µl) in 1,4-Dioxan (1 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 180°C 30 Minuten bestrahlt. Nach der Entfernung des 1,4-Dioxans unter reduziertem Druck wurde das Gemisch zwischen Ethylacetat (5 ml) und Salzlösung (2 ml) verteilt, und die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Die organische Schicht wurde unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde unter Verwendung des Horizon-Systems von Biotage gereinigt. Die Reinigung ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (47 mg).

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16-1.23 (8H, d, m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.38-8.42 (2H, m), 9.70 (1H, s).

LC/MS: t = 3.5 min, [MH⁺] = 500, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₅⁷⁹BrF₃N₃O₂.

Beispiel 295: 6-(4-Fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

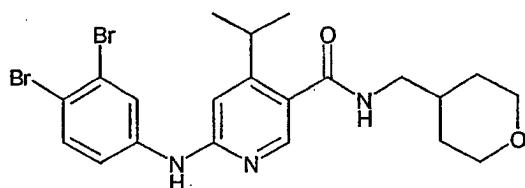


[0244] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 294 aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) und 4-Fluor-3-trifluormethylanilin (von Lancaster, 120 mg). Die Reinigung erfolgte durch Verreiben mit Ether, wobei sich die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (121 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.09-1.24 (8H, d, m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.78 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, t), 9.60 (1H, s).

LC/MS: t = 3.3 min, [MH⁺] = 440, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₅F₄N₃O₂.

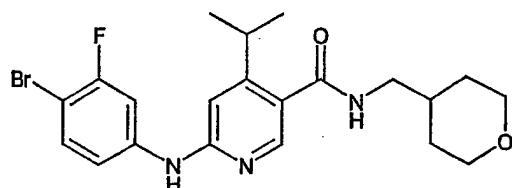
Beispiel 296: 6-(3,4-Dibromphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0245] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 294 aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) und 3,4-Dibromanilin (169 mg). Die Reinigung erfolgte unter Verwendung des Horizon-Systems von Biotage, wobei sich die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (76 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.09-1.23 (8H, d, m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.78 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.38 (2H, t), 9.52 (1H, s).
LC/MS: t = 3.5 min, [MH⁺] = 510, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₁H₂₅⁷⁹Br₂N₃O₂.

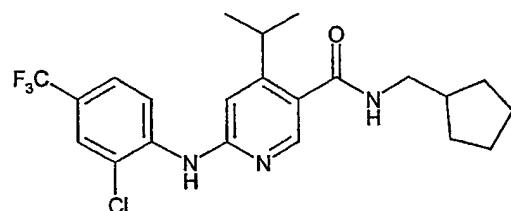
Beispiel 297: 6-(4-Brom-3-fluorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0246] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 294 aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) und 4-Brom-3-fluoranilin (128 mg). Die Reinigung erfolgte durch Verreiben mit Ether, wobei sich die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (88 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15-1.25 (8H, d, m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.81 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, t), 9.64 (1H, s).
LC/MS: t = 3.3 min, [MH⁺] = 450, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₁H₂₅F⁷⁹BrN₃O₂.

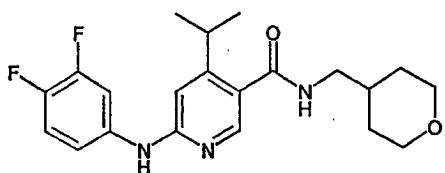
Beispiel 298: 6-(2-Chlor-4-trifluormethylphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid



[0247] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 294 aus 6-Chlor-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid und 2-Chlor-4-trifluormethylanilin, wobei sich die Titelverbindung (30 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18 (8H, m), 1.50-1.68 (6H, m), 2.11 (1H, m), 3.16 (2H, s), 3.37 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.80 (1H, s).
LC/MS: t = 4.0 min, [MH⁺] = 440, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₅³⁵ClF₃N₃O.

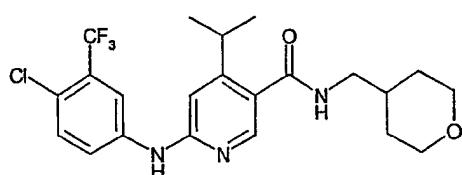
Beispiel 299: 6-(3,4-Difluorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0248] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg), 3,4-Difluoranilin (von Lancaster, 87 mg) und Methansulfonsäure (44 μ l) in 1,4-Dioxan (1 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 180°C 30 Minuten bestrahlt. Der Feststoff wurde in Methanol gelöst und dann unter reduziertem Druck eingedampft. Das Gemisch wurde zwischen Ethylacetat (5 ml) und Salzlösung (2 ml) verteilt, wobei ein Feststoff in der Phasengrenzfläche verblieb. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, wobei sich die Titelverbindung (43 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16-1.25 (8H, d, m), 1.60-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.85 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.37 (1H, q), 7.97 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.45 (1H, t), 9.80 (1H, s). LC/MS: $t = 3.0$ min, $[\text{MH}^+] = 390$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₁H₂₅F₂N₃O₂.

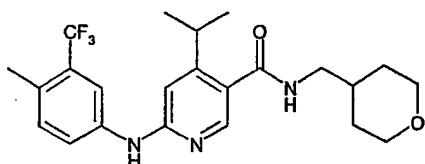
Beispiel 300: 6-(4-Chlor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0249] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 291 aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg) und 4-Chlor-3-trifluormethylanilin (von Lancaster, 131 mg). Die Reinigung erfolgte durch Verreiben mit Ether, wobei sich die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (79 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16-1.24 (8H, d, m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.41 (1H, t), 9.70 (1H, s). LC/MS: $t = 3.5$ min, $[\text{MH}^+] = 456$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₅³⁵ClF₃N₃O₂.

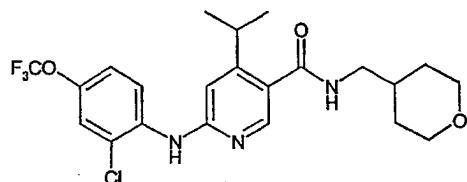
Beispiel 301: 6-(4-Methyl-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0250] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 291 aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg) und 4-Methyl-3-trifluormethylanilin (von Lancaster, 118 mg). Die Reinigung erfolgte durch Verreiben mit Ether, wobei sich die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (105 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15-1.24 (8H, d, m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.76 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.37 (1H, t), 9.45 (1H, s). LC/MS: $t = 3.2$ min, $[\text{MH}^+] = 436$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₃H₂₈F₃N₃O₂.

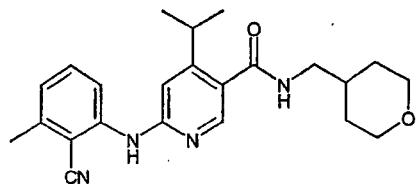
Beispiel 302: 6-(2-Chlor-4-trifluormethoxyphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0251] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 291 aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg) und 2-Chlor-4-trifluormethoxyanilin (von Acros, 142 mg). Die Reinigung erfolgte unter Verwendung des Horizon-Systems von Biotage, das am Anfang des Versuchsabschnitts ausführlich beschrieben wurde, und durch Verreiben mit Ether, wobei sich die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (20 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16-1.23 (8H, d, m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.84 (2H, d), 7.09 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.58 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.38 (1H, t), 8.66 (1H, s). LC/MS: t = 3.4 min, [MH⁺] = 472, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₅³⁵ClF₃N₃O₃

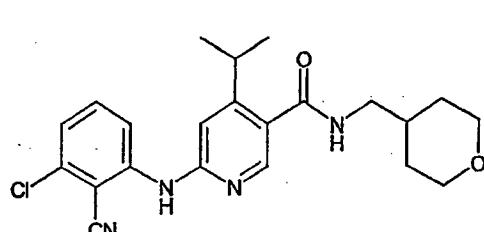
Beispiel 303: 6-(2-Cyano-3-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0252] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 221 aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg) und 2-Cyano-3-methylanilin (von Fluka, 44 mg), wobei sich die Titelverbindung (60 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.16-1.23 (8H, d, m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.84 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.39 (1H, t), 9.13 (1H, s). LC/MS: t = 2.7 min, [MH⁺] = 393, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₃H₂₈N₄O₂.

Beispiel 304: 6-(3-Chlor-2-cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

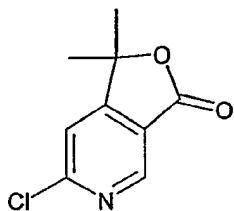


[0253] Die Herstellung erfolgte auf ähnliche Art und Weise wie in Beispiel 221 aus 6-Chlor-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid (Beschreibung 8) (100 mg) und 3-Chlor-2-cyanoanilin (von Lancaster, 51 mg), wobei sich die Titelverbindung (64 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17-1.23 (8H, d, m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.85 (2H, d), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.42 (1H, t), 9.41 (1H, s). LC/MS: t = 2.8 min, [MH⁺] = 413, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂.

Beispiel 305: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(1-hydroxymethylethyl)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid

1) 6-Chlor-1,1-dimethyl-1H-furo[3,4-c]pyridin-3-on

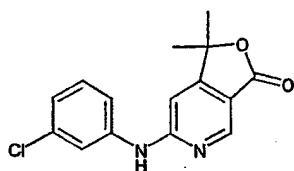


[0254] 1.6 M Butyllithium in Hexan (von Aldrich, 80 ml) wurde bei -55°C unter Stickstoff tropfenweise zu einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (von Aldrich, 13.44 g) in Tetrahydrofuran (90 ml) gegeben. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 6-Chlornicotinsäure (von Aldrich, 5 g) in Tetrahydrofuran (40 ml) tropfenweise zugegeben, und die Lösung wurde bei -71°C 2 Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit Aceton (23 ml) behandelt, und dann ließ man sie auf Raumtemperatur erwärmen. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in Wasser (100 ml) gelöst und mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert. Der gefällte weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei sich die Titelverbindung (4.42 g) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.65 (6H, s), 8.11 (1H, s), 8.91 (1H, s).

LC/MS: $t = 2.0$ min, $[\text{MH}^+] = 198$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{ClNO}_2$.

2) 6-(3-Chlorphenylamino)-1,1-dimethyl-1H-furo[3,4-c]pyridin-3-on

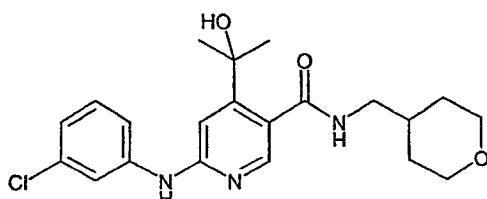


[0255] Ein Gemisch aus 6-Chlor-1,1-dimethyl-1H-furo[3,4-c]pyridin-3-on (100 mg), 3-Chloranilin (von Lancaster, 318 mg) und Methansulfonsäure (65 μl) in 1,4-Dioxan (1 ml) wurde unter Mikrowellenbedingungen bei 180°C 30 Minuten bestrahlt. Der Feststoff wurde in Methanol gelöst, dann unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (5 ml) und Wasser (2 ml) verteilt, und die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingedampft. Die Reinigung erfolgte durch Verreiben mit Ether, wobei sich die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (30 mg) ergab.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.61 (6H, s), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.93 (1H, t), 8.69 (1H, s), 9.96 (1H, s).

LC/MS: $t = 3.3$ min, $[\text{MH}^+] = 289$, in Übereinstimmung mit der Molekülformel $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

3) 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(1-hydroxymethylethyl)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)nicotinamid



[0256] 2.0 M Trimethylaluminium in Hexan (von Aldrich, 280 μl) wurde unter Stickstoff tropfenweise zu einer Lösung von 4-Aminomethyltetrahydropyran (von Combi-Blocks, Inc., 60 mg) in trockenem Dichlormethan (2 ml) gegeben, und die Lösung wurde 15 Minuten gerührt. Dann wurde eine Lösung von 6-(3-Chlorphenylamino)-1,1-dimethyl-1H-furo[3,4-c]pyridin-3-on (70 mg) in trockenem Dichlormethan (2 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde bei 40°C über Nacht gerührt. Eine weitere Portion von 4-Aminomethyltetrahydropyran (80 mg)

und 2.0 M Trimethylaluminium in Hexan (380 µl) in trockenem Dichlormethan (3 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 48 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (10 ml) und Wasser (5 ml) verteilt, und die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingedampft. Die Reinigung erfolgte unter Verwendung des Horizon-Systems von Biotage, das am Anfang des Versuchsabschnitts ausführlich beschrieben wurde, wobei sich die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (40 mg) ergab.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18-1.23 (2H, m), 1.47 (6H, s), 1.62-1.65 (2H, d), 1.80 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.85 (2H, d), 6.06 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.48 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.67 (1H, t), 9.53 (1H, s).

LC/MS: t = 3.0 min, [MH⁺] = 404, in Übereinstimmung mit der Molekülformel C₂₁H₂₆³⁵ClN₃O₃.

Beispiel 306

[0257] Die nachstehende Verbindung wurde wie für Beispiel 75 aus der Zwischenverbindung der Beschreibung 15 hergestellt.

Name	Struktur	Verfahren	Reinigungsverfahren	R _t (min), [MH ⁺] in Übereinstimmung mit der Molekülformel
4- <i>tert</i> -Butyl-6-(3,4-dichlor-phenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid		G	E	3.6 436 C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂

[0258] Formulierungen für die pharmazeutische Verwendung, die die Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten, können in verschiedenen Formen und mit zahlreichen Exzipienten hergestellt werden. Beispiele solcher Formulierungen sind nachstehend angegeben.

Beispiel 307: Inhalationsmittelformulierung

[0259] Eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon (1 mg bis 100 mg) wird aus einem Inhalator mit festgelegter Dosierung als Aerosol abgegeben, um die gewünschte Arzneistoffmenge pro Verwendung bereitzustellen.

Beispiel 308: Tablettenformulierung

Tabletten/Bestandteile	pro Tablet
1. Wirkstoff (Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat)	40 mg
2. Maisstärke	20 mg
3. Alginäsäure	20 mg
4. Natriumalginat	20 mg
5. Magnesiumstearat	1.3 mg

Verfahren für die Tablettenformulierung:

[0260] Die Bestandteile 1, 2, 3 und 4 werden in einem geeigneten Mixer/Mischer gemischt. Genügend Wasser wird portionsweise zu der Mischung gegeben, wobei nach jeder Zugabe sorgfältig gemischt wird, bis die Masse eine Konsistenz aufweist, die ihre Umwandlung in feuchte Körnchen ermöglicht. Die feuchte Masse wird in Körnchen umgewandelt, indem sie durch einen oszillierenden Granulator unter Verwendung eines Maschensiebs Nr. 8 (2.38 mm) geleitet wird. Die feuchten Körnchen werden dann in einem Ofen bei 140°F (60°C) bis zur Trockene getrocknet. Die trockenen Körnchen werden mit dem Bestandteil Nr. 5 gleitfähig gemacht, und die gleitfähig gemachten Körnchen werden in einer geeigneten Tablettenpresse gepresst.

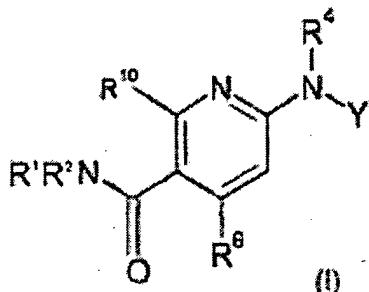
Beispiel 309: Parenterale Formulierung

[0261] Ein Arzneimittel für die parenterale Verabreichung wird durch Lösen einer geeigneten Menge einer Verbindung der Formel (I) in Polyethylenglycol unter Erwärmen hergestellt. Diese Lösung wird dann mit Wasser für Injektionen Ph Eur. (auf 100 ml) verdünnt. Die Lösung wird anschließend durch Filtration durch ein Membranfilter mit 0.22 µm sterilisiert und in sterilen Behältern versiegelt.

[0262] Es ist selbstverständlich, dass die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von besonderen und bevorzugten Gruppen, die hier vorstehend beschrieben wurden, umfasst.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



wobei:

Y Phenyl ist, unsubstituiert oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, Halogen-substituiertem C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, einer Hydroxylgruppe, einer Cyanogruppe, Halogen, einem C₁₋₆-Alkylsulfonylrest, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, Halogen-substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, SO₂NR^{8a}R^{8b}, wobei R^{8a} und R^{8b} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkinyl;

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Halogensubstituiertem C₁₋₆-Alkyl;

R² (CH₂)_mR³ ist, wobei m 0 oder 1 ist;

oder R¹ und R² zusammen mit dem N, an welches sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen nicht-aromatischen heterocyclischen Ring bilden, welcher unsubstituiert oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus: C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, einer Hydroxylgruppe, einer Cyanogruppe, Halogen, einer Sulfonylgruppe, Methylsulfonyl, NR^{8a}R^{8b}, CH₂-Phenyl, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ oder NHSO₂CH₃, wobei R^{8a} und R^{8b} wie oben definiert sind, ist;

R³ ein 4- bis 8-gliedriger nicht-aromatischer heterocyclischer Rest, ein C₃₋₈-Cycloalkylrest, ein geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₁₀-Alkyl, ein C₂₋₁₀-Alkenyl, ein C₃₋₈-Cycloalkenyl, ein C₂₋₁₀-Alkinyl oder ein C₃₋₈-Cycloalkinyl ist, von denen jedes unsubstituiert oder substituiert sein kann mit 1, 2 oder 3 Substituenten, vorzugsweise ausgewählt aus: C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, einer Hydroxylgruppe, einer Cyanogruppe, Halogen, einer Sulfonylgruppe, Methylsulfonyl, NR^{8a}R^{8b}, CH₂-Phenyl, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ oder NHSO₂CH₃, wobei R^{8a} und R^{8b} wie oben definiert sind, oder R⁵;

R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem (C₁₋₆)-Alkyl, COCH₃ oder SO₂Me;

R⁵



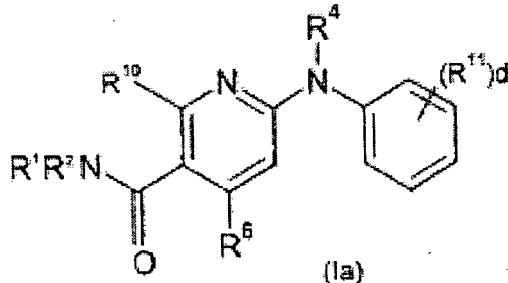
ist, wobei p 0, 1 oder 2 ist und X CH₂, O oder S ist;

R⁶ Chlor oder (C₁₋₆)-Alkyl ist, welches gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus Hydroxyl, C₁₋₆-Alkyloxy, Cyano, Halogen, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} oder NR^{8a}SO₂R^{8b}, substituiert ist, wobei R^{8a} und R^{8b} wie oben definiert sind und R¹⁰ Wasserstoff ist oder R¹⁰ Chlor oder (C₁₋₆)-Alkyl ist, welches gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus Hydroxyl, C₁₋₆-Alkyloxy, Cyano, Halogen, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} oder NR^{8a}SO₂R^{8b}, substituiert ist, wobei R^{8a} und R^{8b} wie oben definiert sind und R⁶ Wasserstoff ist;

R⁷ OH, C₁₋₆-Alkoxy, NR^{8a}R^{8b}, NHCO⁹, NHSO₂R⁹ oder SO₂R⁹ ist;

R^{8a} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;
 R^{8b} H oder C_{1-6} -Alkyl ist,
 R^9 C_{1-6} -Alkyl ist;
 q 0, 1 oder 2 ist;
oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel (Ia):



wobei R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem C_{1-6} -Alkyl; $R^2 (CH_2)_m R^3$ ist, wobei m 0 oder 1 ist; oder R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an welches sie gebunden sind, einen nicht-aromatischen heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt aus Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morphinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyridinyl, Azapin, Oxapin, Azacyclooctanyl, Azaoxacyclooctanyl und Azathiaacyclooctanyl, von denen jedes unsubstituiert oder substituiert sein kann mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, Sulfonyl, Methylsulfonyl, $NR^{8a}R^{8b}$, CH_2 -Phenyl, $NHCOCH_3$, (=O), $CONHCH_3$ und $NHSO_2CH_3$;

R^3 2- oder 3-Azetidinyl, Oxetanyl, Thioxetanyl, Thioxetanyl-S-oxid, Thioxetanyl-S,S-dioxid, Dioxalanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiophenyl-S,S-dioxid, Morphinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Tetrahydropyridinyl, Dioxanyl, Tetrahydrothiopyran-1,1-dioxid, Azapin, Oxapin, Azacyclooctanyl, Azaoxacyclooctanyl, Aza-thiacyclooctanyl, Oxacyclooctanyl, Thiacyclooctanyl, ein C_{3-8} -Cycloalkylrest, ein geradkettiges oder verzweigtes C_{1-10} -Alkyl, ein C_{2-10} -Alkenyl, ein C_{3-8} -Cycloalkenyl, ein C_{2-10} -Alkinyl oder ein C_{3-8} -Cycloalkinyl ist, von denen jedes unsubstituiert oder substituiert sein kann mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, Sulfonyl, Methylsulfonyl, $NR^{8a}R^{8b}$, CH_2 -Phenyl, $NHCOCH_3$, (=O), $CONHCH_3$ und $NHSO_2CH_3$; oder $R^3 R^5$ ist;

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Halogen-substituiertem C_{1-6} -Alkyl, $COCH_3$ oder SO_2Me ;

R^5



ist, wobei p 0, 1 oder 2 ist und X CH_2 , O oder S ist;

R^6 Chlor oder (C_{1-6}) -Alkyl ist, welches gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Hydroxyl, C_{1-6} -Alkoxy, Cyano, Halogen, $NR^{8a}R^{8b}$, $CONR^{8a}R^{8b}$, $SO_2NR^{8a}R^{8b}$, $NR^{8a}COR^{8b}$ oder $NR^{8a}SO_2R^{8b}$, wobei R^{8a} und R^{8b} wie oben definiert sind und R^{10} Wasserstoff ist oder R^{10} Chlor oder (C_{1-6}) -Alkyl ist, welches gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus Hydroxyl, C_{1-6} -Alkoxy, Cyano, Halogen, $NR^{8a}R^{8b}$, $CONR^{8a}R^{8b}$, $SO_2NR^{8a}R^{8b}$, $NR^{8a}COR^{8b}$ oder $NR^{8a}SO_2R^{8b}$ substituiert ist, wobei R^{8a} und R^{8b} wie oben definiert sind und R^6 Wasserstoff ist;

R^7 OH, C_{1-6} -Alkoxy, $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ oder SO_2R^9 ist;

R^{8a} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^{8b} H oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^9 C_{1-6} -Alkyl ist;

R^{11} C_{1-6} -Alkyl, Halogen-substituiertes C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxyl, Cyano, Halogen, C_{1-6} -Alkylsulfonylrest, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-COOH$, Halogen-substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ oder C_{1-6} -Alkinyl ist;

q 0, 1 oder 2 ist;

d 0, 1, 2 oder 3 ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ Wasserstoff ist.
4. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei R⁴ C₁₋₆-Alkyl oder Wasserstoff ist.
5. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei R⁶ tert-Butyl, Isopropyl oder CF₃ ist.
6. Verbindung wie beschrieben in einem der Beispiele 1 bis 306, nämlich eine Verbindung, ausgewählt aus:
 - 2-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylpyridin-5-carbonsäurecyclohexylmethylamid,
 - 6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclohexylmethyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(3-Bromphenylamino)-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclohexylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 6-(3-Bromphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - N-Cyclohexylmethyl-4-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-nicotinamid,
 - N-Cyclohexylmethyl-6-(3-fluorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 - 1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-morpholin-4-yl-methanon,
 - 6-(3-Bromphenylamino)-N-cyclohexylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclohexylmethyl-4-isopropyl-6-m-tolylaminonicotinamid,
 - N-Cyclohexylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-nicotinamid,
 - N-Cyclohexylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethoxyphenylamino)-nicotinamid,
 - 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid
 - 6-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 4-Isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-trifluormethylphenylamino)-nicotinamid,
 - 4-Isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-trifluormethoxyphenylamino)-nicotinamid,
 - 6-[(3-Chlorphenyl)amino]-N-(cyclopentylmethyl)-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclopentylmethyl-6-(3-fluorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclopentylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-nicotinamid,
 - N-Cyclopentylmethyl-4-isopropyl-6-m-tolylaminonicotinamid,
 - N-Cyclopentylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethoxyphenylamino)-nicotinamid,
 - 6-(3-Bromphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclopentylmethyl-4-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-nicotinamid,
 - 6-(3-Cyanophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(2-Chlor-4-fluorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(2-Chlor-4-cyanophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclopentylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclopentylmethyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(3-Bromphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclobutylmethyl-6-(3-fluorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclobutylmethyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(3-Cyanophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - N-Cyclobutylmethyl-4-isopropyl-6-m-tolylaminonicotinamid,
 - N-Cyclobutylmethyl-4-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-nicotinamid,
 - 6-(3-Fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 1-[6-(3-Fluorophenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-morpholin-4-ylmethanon,
 - 4-Isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 4-Isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-m-tolylaminonicotinamid,
 - 6-(3-Cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 6-[(3,4-Dichlorphenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 6-[(3-Bromphenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 6-[(3-Fluorophenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 4-Isopropyl-6-(methylphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 6-[(3-Chlorphenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 6-[(4-Chlorphenyl)methylamino]-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
 - 6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclobutyl-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclopropylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(2-ethylbutyl)-4-isopropylnicotinamid,
 - 6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclohexyl-4-isopropylnicotinamid,

6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-4-isopropylnicotinamid,
1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-piperidin-1-ylmethanon,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(2,2-dimethylpropyl)-4-isopropylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-nicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-[(R)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]nicotinamid,
N((R)-1-{1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-methanoyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid,
1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-(4-methansulfonylpiperazin-1-yl)methanon,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydro-1⁶-thiophen-3-yl)-4-isopropylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-[(S)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]nicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1,1-dioxohexahydro-1⁶-thiopyran-4-yl)-4-isopropylnicotinamid,
1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-1-(4-methylpiperazin-1-yl)methanon,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(2-dimethylaminoethyl)-4-isopropylnicotinamid,
N-((S)-1-{1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylpyridin-3-yl]-methanoyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid,
N-(1-{1-[6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-pyridin-3-yl]-methanoyl}-piperidin-4-yl)-methansulfonamid,
4-tert-Butyl-6-(3-chlorphenylamino)-N-cyclohexylmethylnicotinamid,
4-tert-Butyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-N-cyclohexylmethylnicotinamid,
4-tert-Butyl-6-(3-chlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
4-tert-Butyl-6-(3-fluorophenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
4-tert-Butyl-6-(2-chlor-3-fluorophenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
4-tert-Butyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3,5-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(5-Chlor-2-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlor-4-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlor-4-trifluormethoxyphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlor-4-cyano-phenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Fluor-5-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Brom-2-chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Brom-4-chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
4-Isopropyl-6-(2-methyl-3-trifluormethylphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlor-4-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Brom-3-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2,5-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
4-Isopropyl-6-(2-methyl-5-trifluormethylphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Brom-4-chlorphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Brom-3-chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Chlor-2-fluorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(3-fluor-4-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Cyano-2-methylphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(3-Chlor-2-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Fluor-4-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Cyano-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Cyano-2-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Fluor-3-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(5-Chlor-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Fluor-4-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3,4-Dimethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Brom-4-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(4-hydroxytetrahydropyran-4-ylmethyl)-4-isopropylnicotinamid,
6-(2,3-Dichlorphenylamino)-N-(cyclobutyl)-4-trifluormethylnicotinamid,
6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-4-trifluormethylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-methyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Isobutyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,

N-Cyclopentylmethyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopropylmethyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cycloheptylmethyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Isobutyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopropylmethyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cycloheptylmethyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Isobutyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopropylmethyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(1,1-Dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(4-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2,3-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-(2,3-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cycloheptylmethyl-6-(2,3-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cycloheptylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Isobutyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopropylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(1,1-Dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutyl-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Isobutyl-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopropylmethyl-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Isobutyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopropylmethyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2-fluor-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(2-fluor-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-fluor-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2-chlor-4-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(2-chlor-4-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-chlor-4-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2,4-difluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclopentylmethyl-6-(2,4-difluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-methoxy-5-chlor-phenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2-methoxy-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-hydroxy-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-(2-methyl-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-methyl-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid,

N-Cyclopropylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cycloheptylmethyl-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-methyl-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2-hydroxy-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(5-Oxopyrrolidin-3-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cycloheptylmethyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclobutyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Isobutyl-6-phenylamino-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(2-Methoxy-2-methylpropyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-([1,4]dioxan-2-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Piperidin-2-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(5-Oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Methylcarbamoylmethyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(1-Ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(2,2-Dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(4-fluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-([1,4]-dioxan-2-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(5-Oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Methylcarbamoylmethyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(2,2-Dimethyl[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cycloheptylmethyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(2,4-difluorophenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-Cyclohexylmethyl-6-(2-methyl-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(2,3-Dihydroxypropyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
N-(2,3-Dihydroxypropyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-2-trifluormethylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclohexylmethyl-2-trifluormethylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-2-trifluormethylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-2-trifluormethylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-2-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-2-isopropylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-2-isopropylnicotinamid,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-cyclohexylmethyl-2-isopropylnicotinamid,
6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-2-isopropylnicotinamide,
6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-2-isopropylnicotinamide,
6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-2-isopropylnicotinamide,
6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-2-isopropylnicotinamide,
6-(3-Fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-2-isopropylnicotinamide,
6-(3-Fluorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-2-isopropylnicotinamide,
6-(3-Fluorophenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-2-isopropylnicotinamide,
6-(3-Fluorophenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylmethyl)-2-isopropylnicotinamide,
6-(4-Cyano-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(5-Chlor-2-cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(2-Cyano-5-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1,1-dioxotetrahydro-1⁶-thiophen-3-ylmethyl)-4-isopropylnicotinamide,
N-Cyclobutylmethyl-4-isopropyl-6-(3-trifluormethoxyphenylamino)-nicotinamide,
6-(2,3-Difluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(3,5-Bistrifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(2,4-Difluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(3-Ethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(2-Fluor-4-trifluormethylphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamide,
6-(3-Cyano-4-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(3-Cyano-4-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,
6-(3-Brom-4-trifluormethoxyphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamide,

6-(4-Chlor-2-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(5-Brom-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Brom-5-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Fluor-5-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Brom-5-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Brom-4-cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Brom-4-trifluormethoxyphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlor-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3,5-Difluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Chlor-4-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Chlor-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Fluor-3-trifluormethylphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(2-Methyl-4-chlorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(3-Chlor-4-cyanophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Brom-2-chlorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2,4-difluorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2,4-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(3,4-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2,3-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
6-(2-Chlor-4-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(3-Chlor-4-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Brom-2-chlorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(2-Brom-4-chlorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2-fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Chlor-2-methylphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(2-Chlor-4-cyanophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Cyano-2-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Cyano-2-methylphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(2-Chlor-4-trifluormethylphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(3,5-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2,5-dichlorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(3,5-difluorophenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
6-(5-Chlor-2-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(2-Chlor-5-fluorophenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(2-Chlor-5-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Fluor-5-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(5-Fluor-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Brom-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
4-Isopropyl-6-(2-methyl-4-trifluormethoxyphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Fluor-2-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Brom-5-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Chlor-2-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Brom-2-fluorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(2-Brom-4-trifluormethoxyphenylamino)-N-cyclobutylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
N-Cyclobutylmethyl-6-(2-fluor-4-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Cyano-2-fluorophenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(4-Brom-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3,4-Dibromophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Brom-3-fluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Chlor-4-trifluormethylphenylamino)-N-cyclopentylmethyl-4-isopropylnicotinamid,
6-(3,4-Difluorophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Chlor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Methyl-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Chlor-4-trifluormethoxyphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Cyano-3-methylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlor-2-cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,

6-(3-Chlorphenylamino)-4-(1-hydroxymethylethyl)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
2) 6-(3-Chlorphenylamino)-1,1-dimethyl-1H-furo[3,4-c]pyridin-3-on,
3) 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(1-hydroxymethylethyl)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid, und
4-tert-Butyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon.

7. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Bromphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
4-Isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-6-(3-trifluormethoxyphenylamino)-nicotinamid,
4-tert-Butyl-6-(2,4-dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3-Chlor-4-cyanophenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(4-Brom-2-chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2-Brom-4-trifluormethoxyphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(3,5-Difluorphenylamino)-4-isopropyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-nicotinamid,
6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-4-trifluormethylnicotinamid,
oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

8. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, ferner umfassend einen pharmazeutischen Träger oder ein Verdünnungsmittel davon.

10. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Erkrankung, welche durch die Aktivität von Cannabinoid-2-Rezeptoren vermittelt wird.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei die Erkrankung eine Immunstörung, eine Entzündungsstörung, Schmerz, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Osteoarthritis oder Osteoporose ist.

12. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei der Schmerz ausgewählt ist aus Entzündungsschmerz, viszeralem Schmerz, Krebsschmerz, neuropathischem Schmerz, Rückenschmerz, Muskelschmerz, Skelettschmerz, postoperativem Schmerz, akutem Schmerz und Migräne.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen