



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 05 053 T2** 2006.08.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 546 128 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 05 053.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/09153**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 792 369.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/018452**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.03.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/04** (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0219304 **19.08.2002** **GB**

0219305 **19.08.2002** **GB**

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 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:

**WEINGARTEN, Gordon, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY, GB; BRAVI, Gianpaolo GlaxoSmithKline,
Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

(54) Bezeichnung: **PYRIMIDINDERIVATE ALS SELEKTIVE COX-2-INHIBITOREN**

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

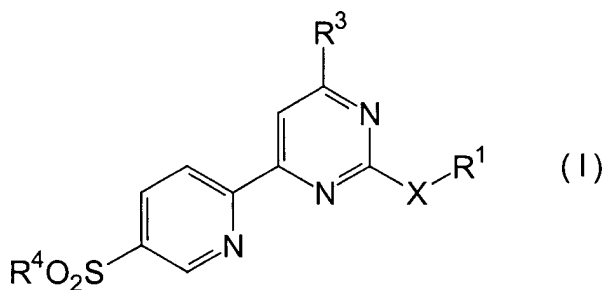
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Pyrimidinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung in der Medizin.

[0002] Es wurde kürzlich festgestellt, daß das Enzym Cyclooxygenase (COX) in zwei Isoformen existiert, COX-1 und COX-2. COX-1 entspricht dem ursprünglich identifizierten konstitutiven Enzym, während COX-2 schnell und leicht durch eine Anzahl von Mitteln induzierbar ist, die Mitogene, Endotoxin, Hormone, Cytokine und Wachstumsfaktoren einschließen. Prostaglandine, die durch die Wirkung von COX-2 erzeugt werden, haben sowohl physiologische als auch pathologische Rollen. Es wird allgemein angenommen, daß COX-1 weitgehend für die wichtigen physiologischen Funktionen wie Aufrechterhaltung der gastrointestinalen Integrität und den Nierenblutfluß verantwortlich ist. Im Gegensatz wird angenommen, daß die induzierbare Form, COX-2, weitgehend verantwortlich für die pathologischen Wirkungen von Prostaglandinen ist, wenn eine schnelle Induzierung des Enzyms als Reaktion auf solche Mittel wie inflammatorische Mittel, Hormone, Wachstumsfaktoren und Cytokine erfolgt. Ein selektiver Inhibitor von COX-2 wurde deshalb anti-inflammatorische, fiebersenkende und analgetische Eigenschaften ohne die potenziellen Nebenwirkungen haben, die mit der Inhibierung von COX-1 verbunden sind. WO 01/38311, WO 01/58881, WO 02/18374 und WO 02/096886 offenbaren Pyrimidinderivate als selektive Inhibitoren von COX-2. Wir haben jetzt eine neue Gruppe von Verbindungen gefunden, die sowohl wirksame als auch selektive Inhibitoren von COX-2 sind.

[0003] Die Erfindung stellt somit eine Verbindung der Formel (I):



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon bereit, worin:

X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Sauerstoff und NR² besteht;

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, C₁₋₆-Alkyl, mit 1 bis 5 Fluoratomen substituiertem C₁₋₂-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkynyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₀₋₆-alkyl, verbrücktem C₄₋₁₂-Cycloalkyl, A(CR⁵R⁶)_n und B(CR⁵R⁶)_n besteht;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H und C₁₋₆-Alkyl besteht;

R³ mit 1 bis 5 Fluoratomen substituiertes C₁₋₂-Alkyl ist;

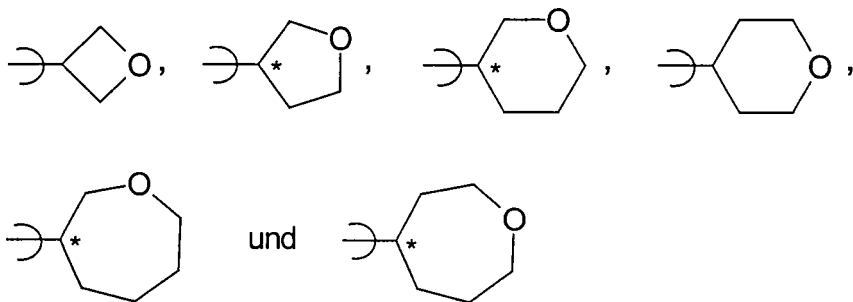
R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C₁₋₆-Alkyl, NH₂ und R⁸CONH besteht;

R⁵ und R⁶ unabhängig aus H und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind;

A unsubstituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder unsubstituiertes 6-gliedriges Aryl oder mit einem oder mehreren R⁷ substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder 6-gliedriges Aryl ist;

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, NH₂SO₂ und C₁₋₆-Alkyl-SO₂ besteht;

B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus



besteht, worin ≡ den Bindungspunkt des Rings definiert;

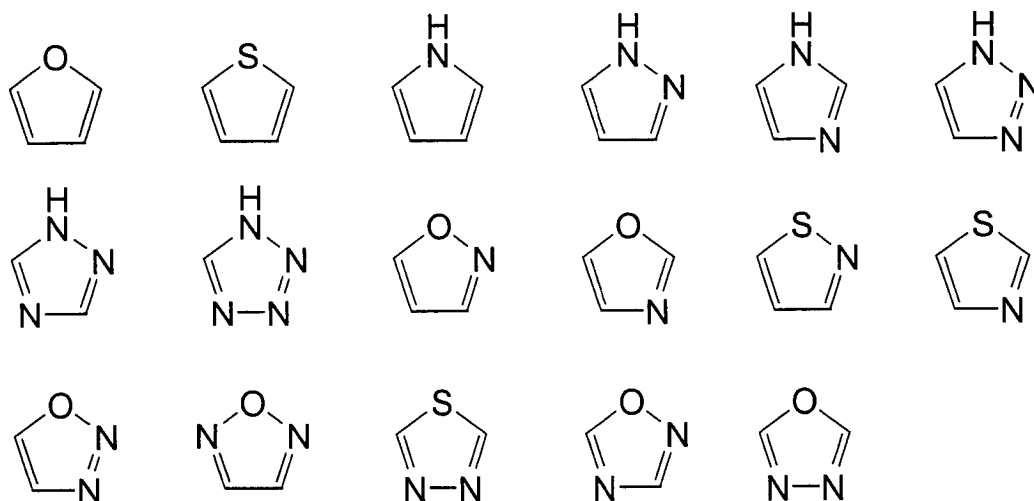
R⁸ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-OC₁₋₆-alkyl, Phenyl, HO₂CC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OCOC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OCO, H₂NC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-OCONHC₁₋₆-alkyl und C₁₋₆-Al-

kyl-CONHC₁₋₆-alkyl besteht; und
n 0 bis 4 ist.

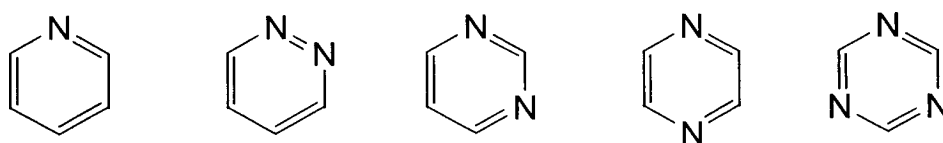
[0004] Der Begriff Halogen wird verwendet, um Fluor, Chlor, Brom oder Iod darzustellen.

[0005] Der Begriff "Alkyl" als Gruppe oder Teil einer Gruppe bedeutet eine lineare oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, z.B. eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, s-Butyl- oder t-Butylgruppe.

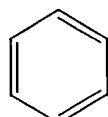
[0006] Der Begriff 5-gliedriges Heteroaryl bedeutet Heteroaryl, das aus den folgenden ausgewählt ist:



[0007] Der Begriff 6-gliedriges Heteroaryl bedeutet Heteroaryl, das aus den folgenden ausgewählt ist:



[0008] Der Begriff 6-gliedriges Aryl bedeutet:



[0009] Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch akzeptablen Derivate, einschließlich aller geometrischen, tautomeren und optischen Formen, und Mischungen daraus (z.B. racemische Mischungen) umfaßt. Insbesondere wenn dem Ring B eine Symmetrieebene fehlt, enthalten die Verbindungen der Formel (I) ein chirales Zentrum, wie es darin durch den Stern * angegeben wird. Ferner werden die Fachleute anerkennen, daß dann, wenn R⁵ und R⁶ in Formel (I) verschieden sind, die entsprechenden Verbindungen zumindest ein chirales Zentrum aufgrund des dadurch definierten asymmetrischen Kohlenstoffatoms enthalten, und daß solche Verbindungen in Form eines Paares von optischen Isomeren (d.h. Enantiomeren) existieren.

[0010] Man wird anerkennen, daß in manchen Fällen Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine basische Funktion wie eine Aminogruppe als Substituenten einschließen können. Solche basischen Funktionen können zur Bildung von Säureadditionssalzen, insbesondere pharmazeutisch akzeptablen Salzen, verwendet werden. Pharmazeutisch akzeptable Salze schließen diejenigen ein, die von Berge, Bighley und Monkhouse beschrieben werden, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Solche Salze können aus anorganischen und organischen Säuren gebildet werden. Repräsentative Beispiele dafür schließen Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Pamoasäure, Bernsteinsäure, Bismethylensalicylsäure, Methansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Asparaginsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Itaconsäure, Glycolsäure, p-Aminobenzoesäure, Glutaminsäure, Taurocholsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Cyclohexylsulfaminsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure ein.

[0011] Man wird anerkennen, daß in manchen Fällen Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine Carboxygruppe als Substituenten einschließen können. Solche Carboxygruppen können zur Bildung von Salzen verwendet werden, insbesondere von pharmazeutisch akzeptablen Salzen. Pharmazeutisch akzeptable Salze schließen diejenigen ein, die von Berge, Bighley und Monkhouse beschrieben werden, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19. Bevorzugte Salze schließen Alkalimetallsalze wie die Natrium- und Kaliumsalze ein.

[0012] In einem Aspekt der Erfindung ist $X NR^2$.

[0013] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist $R^1 C_{5-7}$ -Cycloalkyl- C_{0-2} -alkyl, C_{1-6} -Alkyl oder $A(CR^5R^6)_n$.

[0014] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist $R^2 H$ oder Methyl.

[0015] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist $R^3 CHF_2$, CH_2F oder CF_3 . In einem anderen Aspekt ist $R^3 CF_3$.

[0016] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist $R^4 C_{1-6}$ -Alkyl, wie z.B. C_{1-3} -Alkyl (z.B. Methyl).

[0017] In einem anderen Aspekt der Erfindung sind R^5 und R^6 unabhängig aus H und Methyl ausgewählt. In einem anderen Aspekt sind R^5 und R^6 beide H.

[0018] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist A aus der Gruppe ausgewählt, die aus



besteht, worin \triangleright den Bindungspunkt des Rings definiert und A unsubstituiert oder mit einem oder zwei R^7 substituiert ist.

[0019] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist R^7 aus der Gruppe ausgewählt, die aus Halogen (z.B. F), C_{1-3} -Alkyl (z.B. Methyl), mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiertem C_{1-3} -Alkyl (z.B. CF_3) und C_{1-3} -Alkoxy (z.B. Methoxy) besteht.

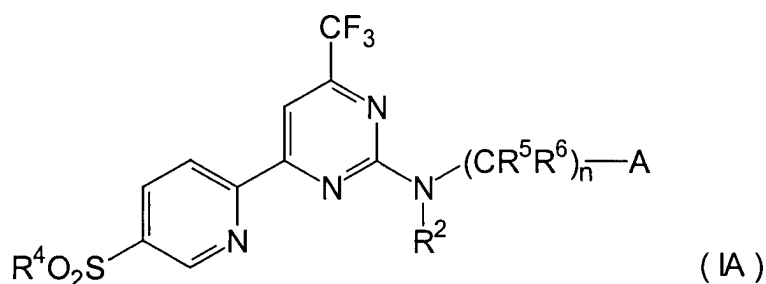
[0020] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist R^8 aus der Gruppe ausgewählt, die aus C_{1-6} -Alkyl (z.B. Ethyl), Phenyl und Aminomethyl besteht.

[0021] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist n 0 bis 2 (z.B. 1).

[0022] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist $X NR^2$; R^1 ist $A(CR^5R^6)_n$; R^2 ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus H und C_{1-6} -Alkyl besteht; R^3 ist CF_3 ; R^4 ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus C_{1-6} -Alkyl, NH_2 und R^8CONH besteht; R^5 und R^6 sind unabhängig aus H und C_{1-6} -Alkyl ausgewählt; A ist C_{5-7} -Cycloalkyl oder unsubstituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder unsubstituiertes 6-gliedriges Aryl oder mit einem oder mehreren R^7 substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder 6-gliedriges Aryl; R^7 ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, mit einem oder mehreren F substituiertem C_{1-6} -Alkoxy, NH_2SO_2 und C_{1-6} -Alkyl- SO_2 besteht; R^8 ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl- OC_{1-6} -alkyl, Phenyl, HO_2CC_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl- $OCOC_{1-6}$ -alkyl, C_{1-6} -Alkyl- OCO , H_2NC_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl- $OCONHC_{1-6}$ -alkyl und C_{1-6} -Alkyl- $CONHC_{1-6}$ -alkyl besteht; und n ist 0 bis 4.

[0023] Es versteht sich, daß die Erfindung alle Kombinationen von besonderen Aspekten der Erfindung wie hier oben beschrieben umfaßt.

[0024] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (IA)



und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bereit, worin:

R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H und C_{1-6} -Alkyl besteht;

R^4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-6} -Alkyl, NH_2 und R^8CONH besteht;

R^5 und R^6 unabhängig aus H und C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind;

A C_{5-7} -Cycloalkyl oder unsubstituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder unsubstituiertes 6-gliedriges Aryl oder mit einem oder mehreren R^7 substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder 6-gliedriges Aryl ist;

R^7 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C_{1-6} -Alkoxy, NH_2SO_2 und C_{1-6} -Alkyl- SO_2 besteht;

R^8 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl- OC_{1-6} -Alkyl, Phenyl, HO_2CC_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl- $OCOC_{1-6}$ -alkyl, C_{1-6} -Alkyl- OCO , H_2NC_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl- $OCONHC_{1-6}$ -alkyl und C_{1-6} -Alkyl- $CONHC_{1-6}$ -alkyl besteht; und

n 0 bis 4 ist.

[0025] In einem Aspekt der Erfindung in Bezug auf Verbindungen der Formel (IA) ist R^2 H oder Methyl.

[0026] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist R^4 C_{1-3} -Alkyl (z.B. Methyl).

[0027] In einem anderen Aspekt der Erfindung sind R^5 und R^6 unabhängig aus H und Methyl ausgewählt. In einem Aspekt sind R^5 und R^6 beide H.

[0028] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist A aus der Gruppe ausgewählt, die aus C_{5-7} -Cycloalkyl oder



besteht, worin \triangleright den Bindungspunkt des Rings definiert und A unsubstituiert oder mit einem oder zwei R^7 substituiert ist.

[0029] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist R^7 aus der Gruppe ausgewählt, die aus Halogen (z.B. F), C_{1-3} -Alkyl (z.B. Methyl), mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiertem C_{1-3} -Alkyl (z.B. CF_3) und C_{1-3} -Alkoxy (z.B. Methoxy) besteht.

[0030] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist R^8 aus der Gruppe ausgewählt, die aus C_{1-6} -Alkyl (z.B. Ethyl), Phenyl und Aminomethyl besteht.

[0031] In einem anderen Aspekt der Erfindung ist n 0 bis 2 (z.B. 1).

[0032] Es versteht sich, daß die Erfindung alle Kombinationen von besonderen Aspekten der Erfindung wie hier oben beschrieben umfaßt.

[0033] In einem bevorzugten Aspekt stellt die Erfindung die folgenden Verbindungen bereit:

4-[5-Methansulfonyl-pyridin-2-yl]-6-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-methyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amin;

Benzyl-[4-(5-methansulfonyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin;

Cyclohexyl-[4-(5-methansulfonyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin.

[0034] Da die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, insbesondere Verbindungen der Formel (I), zur Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen gedacht sind, versteht es sich, daß sie jeweils in im wesentlichen reiner Form bereitgestellt werden, zum Beispiel wenigstens 50 % rein, besonders geeignet wenigstens

tens 75 % rein und bevorzugt wenigstens 95 % rein (% auf Gew./Gew.-Basis). Unreine Zubereitungen der Verbindung der Formel (I) können zur Herstellung der reineren Formen verwendet werden, die in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden. Obwohl die Reinheit von intermediären Verbindungen der vorliegenden Erfindung weniger kritisch ist, versteht es sich leicht, daß die im wesentlichen reine Form bevorzugt für die Verbindungen der Formel (I) ist. Bevorzugt sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, wenn möglich, in kristalliner Form verfügbar.

[0035] Wenn man einige der Verbindungen dieser Erfindung kristallisieren läßt oder sie aus organischen Lösungsmitteln umkristallisiert, kann Umkristallisationslösungsmittel im kristallinen Produkt vorhanden sein. Diese Erfindung schließt in ihrem Umfang solche Solvate ein. In ähnlicher Weise können einige der Verbindungen dieser Erfindung aus Lösungsmitteln, die Wasser enthalten, kristallisiert oder umkristallisiert werden. In solchen Fällen kann Hydratwasser gebildet werden. Diese Erfindung schließt in ihrem Umfang stöchiometrische Hydrate sowie Verbindungen ein, die variable Mengen von Wasser enthalten, die durch Verfahren wie die Lyophilisierung hergestellt werden können. Zusätzlich können unterschiedliche Kristallisationsbedingungen zur Bildung von unterschiedlichen polymorphen Formen von kristallinen Produkten führen. Diese Erfindung schließt in ihrem Umfang alle polymorphen Formen der Verbindungen der Formel (I) ein.

[0036] Verbindungen der Erfindung sind wirksam und selektive Inhibitoren von COX-2. Diese Aktivität wird durch ihre Fähigkeit zur selektiven Inhibierung von COX-2 gegenüber COX-1 veranschaulicht.

[0037] Angesichts ihrer selektiven COX-2-inhibitorischen Aktivität sind die erfindungsgemäßen Verbindungen von Interesse zur Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin, insbesondere in der Behandlung des Schmerzes (sowohl chronisch als auch akut), des Fiebers und der Entzündung einer Vielzahl von Zuständen und Krankheiten, die durch COX-2 vermittelt werden. Solche Zustände und Krankheiten sind allgemein fachbekannt und schließen rheumatisches Fieber; Symptome, die mit Grippe oder anderen viralen Infektionen wie Erkältung verbunden sind; Kreuz- und Nackenschmerz; Kopfschmerz; Zahnschmerz; Verspannungen und Verstauchungen; Myositis; sympathisch aufrechterhaltenen Schmerz; Synovitis; Arthritis, einschließlich rheumatoider Arthritis; degenerative Gelenkerkrankungen, einschließlich Osteoarthritis; Gicht und ankylosierende Spondylitis; Tendinitis; Bursitis; hautbezogene Zustände wie Psoriasis, Ekzem, Verbrennungen und Dermatitis; Verletzungen wie Sportverletzungen und diejenigen, die aus chirurgischen und dentalen Verfahren entstehen, ein.

[0038] Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich zur Behandlung von neuropathischem Schmerz. Neuropathische Schmerzsyndrome können sich nach neuronaler Verletzung entwickeln, und der resultierende Schmerz kann für Monate oder Jahre andauern, selbst nachdem die ursprüngliche Verletzung geheilt ist. Eine neuronale Verletzung kann in den peripheren Nerven, den Dorsalwurzeln, dem Rückenmark oder bestimmten Regionen im Gehirn auftreten. Neuropathische Schmerzsyndrome werden traditionell gemäß der Krankheit oder dem Ereigniss klassifiziert, das sie hervorrief. Neuropathische Schmerzsyndrome schließen ein: diabetische Neuropathie; Ischias; unspezifischer Kreuzschmerz; multipler Skleroseschmerz; Fibromyalgie; HIV-bezogene Neuropathie; Neuralgie wie post-herpetische Neuralgie und Trigeminusneuralgie; und Schmerz, der aus physischem Trauma, Amputation, Krebs, Toxinen oder chronischen entzündlichen Zuständen resultiert. Diese Zustände sind schwierig zu behandeln, und obwohl mehrere Wirkstoffe für eine beschränkte Wirksamkeit bekannt sind, wird eine vollständige Schmerzbekämpfung selten erreicht. Die Symptome von neuropathischem Schmerz sind unglaublich heterogen und werden häufig als spontaner reißender und lanzenstichtartiger Schmerz oder anhaltender, brennender Schmerz beschrieben. Zusätzlich gibt es Schmerz, der mit normalerweise nicht schmerzhaften Empfindungen wie "Ameisenlaufen" verbunden ist (Parästhesien und Dysästhesien), erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Berührung (Hyperästhesie), schmerzvolle Empfindung nach unschädlicher Stimulation (dynamische, statische oder thermische Allodynie), erhöhte Empfindlichkeit gegenüber schädlichen Reizen (thermische, kalte, mechanische Hyperalgesie), fortgesetzte Schmerzempfindung nach Entfernung der Stimulation (Hyperpathie) oder Abwesenheit von oder Mangel an selektiven sensorischen Bahnen (Hypoalgesie).

[0039] Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich zur Behandlung von anderen, durch COX-2 vermittelten Zuständen.

[0040] Zum Beispiel inhibieren die Verbindungen der Erfindung die zelluläre und neoplastische Transformation und das metastatische Tumorwachstum und sind deshalb nützlich in der Behandlung von bestimmten kanzerösen Krankheiten wie Dickdarmkrebs und Prostatakrebs. Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Reduzierung der Anzahl von adenomatösen kolorektalen Polypen und reduzieren somit das Risiko der Entwicklung von Dickdarmkrebs. Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Behandlung

von Krebs, der mit der Überexpression von HER-2/neu verbunden ist, insbesondere Brustkrebs.

[0041] Verbindungen der Erfindung beugen ebenfalls neuronaler Verletzung durch Inhibierung der Erzeugung von neuronalen freien Radikalen (und damit oxidativem Streß) vor und sind deshalb von Nutzen in der Behandlung von Schlaganfall; Epilepsie; und epileptischen Anfällen (einschließlich Grand Mal, Petit Mal, myoklonischer Epilepsie und partiellen Anfällen).

[0042] Verbindungen der Erfindung inhibieren auch die Prostanoid-induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur und sind deshalb von Nutzen in der Behandlung von Dysmenorrhö und vorzeitigen Wehen.

[0043] Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Behandlung von Lebererkrankungen wie inflammatorischer Lebererkrankung, z.B. chronischer viraler Hepatitis B⁻, chronischer viraler Hepatitis C, alkoholischer Leberverletzung, primärer Leberzirrhose, Autoimmun-Hepatitis, nicht-alkoholischer Steatohepatitis und Lebertransplantatabstoßung.

[0044] Verbindungen der Erfindung inhibieren inflammatorische Prozesse und sind deshalb von Nutzen in der Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis und respiratorischem Distreßsyndrom; gastrointestinalen Zuständen wie inflammatorische Darmkrankheit, Morbus Crohn, Gastritis, Reizdarmsyndrom und ulzeröse Kolitis; und Entzündung bei solchen Krankheiten wie Gefäßkrankheit, Migräne, Periarteritis nodosa, Thyroiditis, aplastische Anämie, Hodgkin-Krankheit, Sklerodermie, Diabetes Typ I, Myasthenia gravis, multiple Sklerose, Sarkoidose, nephrotisches Syndrom, Bechet-Syndrom, Polymyositis, Gingivitis, Konjunktivitis und Myokardischämie.

[0045] Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Behandlung von ophthalmischen Krankheiten wie Retinitis, Retinopathien, Uveitis und von akuter Verletzung des Augengewebes.

[0046] Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich zur Behandlung von kognitiven Störungen wie Demenz, insbesondere degenerativer Demenz (einschließlich seniler Demenz, Alzheimer-Krankheit, Pick-Krankheit, Huntington Chorea, Parkinson-Krankheit und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) und vaskulärer Demenz (einschließlich Multiinfarktdemenz) sowie Demenz, die mit den Intrakranialraum besetzenden Läsionen, Trauma und verwandten Zuständen (einschließlich HIV-Infektion), Stoffwechsel, Toxinen, Anoxie und Vitaminmangel verbunden ist; und von milder kognitiver Beeinträchtigung, die mit dem Altern verbunden ist, insbesondere von altersbezogener Gedächtnisbeeinträchtigung.

[0047] Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Behandlung von Störungen, die durch ein gastroprokinetisches Mittel gelindert werden. Störungen, die durch gastroprokinetische Mittel gelindert werden, schließen Ileus ein, z.B. post-operativen Ileus und Ileus während Sepsis; gastroösophageale Rückflußkrankheit (GORD oder ihr Synonym GERD); Gastroparese wie diabetische Gastroparese; und andere funktionelle Darmstörungen wie nicht-ulzeröse Dyspepsie (NUD) und nicht-kardialen Brustschmerz (NCCP).

[0048] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung stellen wir eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin bereit.

[0049] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung stellen wir die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Therapeutikums zur Behandlung eines Zustands bereit, der durch COX-2 vermittelt wird.

[0050] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung stellen wir die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Therapeutikums zur Behandlung einer inflammatorischen Störung bereit.

[0051] Es versteht sich, daß ein Verweis auf die Behandlung sowohl die Behandlung von etablierten Symptomen als auch die prophylaktische Behandlung einschließt, wenn nicht anders ausdrücklich angegeben.

[0052] Man wird einsehen, daß die Verbindungen der Erfindung vorteilhaft in Verbindung mit einem oder mehreren anderen Therapeutika verwendet werden können. Beispiele für geeignete Mittel zur unterstützenden Therapie schließen ein: einen 5HT₁-Agonisten wie ein Triptan (z.B. Sumatriptan oder Naratriptan); einen Adenosin A1-Agonisten; einen EP-Liganden; einen NMDA-Modulator wie einen Glycinantagonisten; einen Natriumkanalblocker (z.B. Lamotrigin); einen Substanz P-Antagonisten (z.B. einen NK₁-Antagonisten); ein Cannabinoid; Acetaminophen oder Phenacetin; einen 5-Lipoxygenaseinhibitor; einen Leukotrienrezeptorantagonisten; ein DMARD (z.B. Methotrexat); Gabapentin und verwandte Verbindungen; ein tricyclisches Antidepressivum (z.B. Amitriptylin); einen Neuronen-stabilisierenden antiepileptischen Wirkstoff; einen mono-aminergen

Aufnahmeinhibitor (z.B. Venlafaxin); einen Matrixmetalloproteinaseinhibitor; einen Stickoxidsynthese-(NOS)-Inhibitor wie einen iNOS- oder nNOS-Inhibitor; einen Inhibitor der Freisetzung oder Wirkung von Tumornekrosefaktor α ; eine Antikörpertherapie wie eine monoklonale Antikörpertherapie; ein antivirales Mittel wie einen Nukleosidinhibitor (z.B. Lamivudin) oder einen Immunsystemmodulator (z.B. Interferon); ein opioides Analgetikum; ein Lokalanästhetikum; ein Stimulans, einschließlich Coffein; einen H_2 -Antagonisten (z.B. Ranitidin); einen Protonenpumpeninhibitor (z.B. Omeprazol); ein Antacidum (z.B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid); ein Antiflatulenzmittel (z.B. Simethicon); ein Dekongestionsmittel (z.B. Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Oxymetazolin, Epinephrin, Naphazolin, Xylometazolin, Propylhexedrin oder Levo-desoxyephedrin); ein Hustenmittel (z.B. Codein, Hydrocodon, Carmiphen, Carbetapentan oder Dexamethorphan); ein Diuretikum; oder ein sedierendes oder nicht-sedierendes Antihistaminikum. Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem oder mehreren anderen Therapeutika umfaßt.

[0053] Die Verbindungen der Formel (I) werden zweckmäßig in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht. Somit stellen wir in einem anderen Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) umfaßt, die zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin angepaßt ist. Solche Zusammensetzungen können zweckmäßig zur Verwendung in herkömmlicher Weise im Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Trägern oder Exzipienten angeboten werden.

[0054] Die Verbindungen der Formel (I) können zur Verabreichung in jeder geeigneten Weise formuliert werden. Sie können zum Beispiel zur topischen Verabreichung oder Verabreichung durch Inhalation oder besonders bevorzugt zur oralen, transdermalen oder parenteralen Verabreichung formuliert werden. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in einer Form sein, so daß sie eine kontrollierte Freisetzung der Verbindungen der Formel (I) bewirken kann.

[0055] Zur oralen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung die Form von zum Beispiel Tabletten (einschließlich sublingualer Tabletten), Kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirupen oder Suspensionen annehmen, die durch herkömmliche Mittel mit akzeptablen Exzipienten hergestellt werden.

[0056] Zur transdermalen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines transdermalen Pflasters wie eines transdermalen iontophoretischen Pflasters angeboten werden.

[0057] Zur parenteralen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung als Injektion oder kontinuierliche Infusion (z.B. intravenös, intravaskulär oder subkutan) angeboten werden. Die Zusammensetzungen können solche Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern annehmen und können Formulierungsmittel wie Suspendier-, Stabilisierungs- und/oder Dispergiermittel enthalten. Zur Verabreichung durch Injektion können diese die Form einer Einheitsdosis-Darreichung annehmen, oder als Mehrfachdosis-Darreichung vorzugsweise mit einem hinzugegebenen Konservierungsmittel.

[0058] Alternativ kann der Wirkstoff zur parenteralen Verabreichung in Pulverform zur Wiederherrichtung mit einem geeigneten Träger sein.

[0059] Die Verbindungen der Erfindung können auch als Depotzubereitung formuliert werden. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (z.B. subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können die Verbindungen der Erfindung zum Beispiel mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Stoffen (zum Beispiel als Emulsion in einem akzeptablen Öl) oder Ionenaustauscherharzen oder als schwachlösliche Derivate, z.B. als schwachlösliches Salz, formuliert werden.

[0060] Wie oben angegeben, können die Verbindungen der Erfindung auch in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden. Die Erfindung stellt somit in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) zusammen mit einem weiteren Therapeutikum umfaßt.

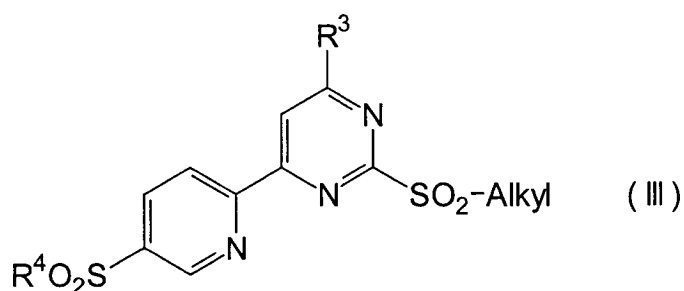
[0061] Die oben bezeichneten Kombinationen können zweckmäßig zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung angeboten werden, und somit umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination wie oben definiert zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Exzipienten umfassen, einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die individuellen Komponenten solcher Kombinationen können entweder aufeinanderfolgend oder gleichzeitig in separaten oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.

[0062] Wenn eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem zweiten Therapeutikum, das wirksam gegen den gleichen Krankheitszustand ist, verwendet wird, kann sie die Dosis jeder Verbindung von derjenigen unterscheiden, wenn die Verbindung allein verwendet wird. Geeignete Dosen werden von Fachleuten leicht erkannt werden.

[0063] Eine vorgeschlagene tägliche Dosierung einer Verbindung der Formel (I) zur Behandlung des Menschen beträgt 0,01 bis 500 mg/kg, wie z.B. 0,05 bis 100 mg/kg, z.B. 0,1 bis 50 mg/kg, die zweckmäßig in 1 bis 4 Dosen verabreicht werden kann. Die genaue eingesetzte Dosis wird vom Alter und Zustand des Patienten und vom Verabreichungsweg abhängen. So kann zum Beispiel eine tägliche Dosis von 0,25 bis 10 mg/kg zur systemischen Verabreichung geeignet sein.

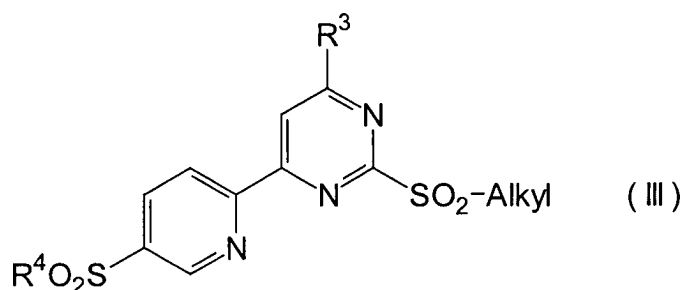
[0064] Verbindungen der Formel (I) können durch jedes fachbekannte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen analoger Struktur hergestellt werden. Verbindungen der Formel (I) können durch ein Verfahren hergestellt werden, das folgendes umfaßt:

Umsetzen einer Verbindung R^1XH der Formel (II) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (III):



und danach und falls erforderlich Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) zu einer anderen Verbindung der Formel (I); und/oder Entschützen eines geschützten Derivats einer Verbindung der Formel (I).

[0065] Verbindungen der Formel (IA) können durch ein Verfahren hergestellt werden, das folgendes umfaßt: Umsetzen eines Amins $HNR^2(CR^5R^6)_nA$ der Formel (IIA) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (III), worin R^3 CF_3 ist:



und danach und falls erforderlich Umwandeln einer Verbindung der Formel (IA) zu einer anderen Verbindung der Formel (IA); und/oder Entschützen eines geschützten Derivats einer Verbindung der Formel (IA).

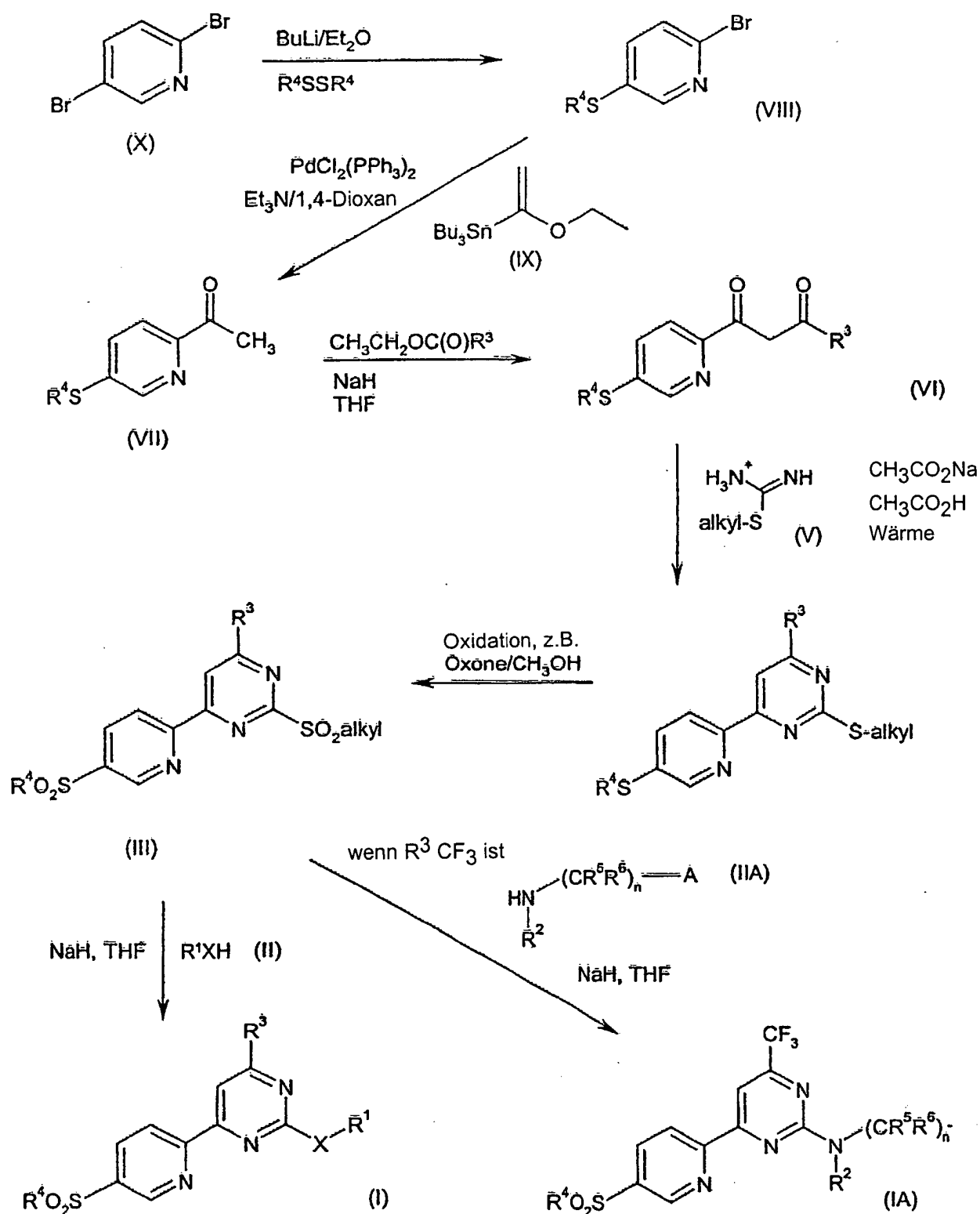
[0066] Die Gesamtsynthese einer Verbindung der Formel (I) oder (IA) ist im nachfolgenden Schema 1 gezeigt, worin X, R^1 und R^3 wie in Formel (I) oben definiert sind, wenn nicht anders angegeben, und R^4 C_{1-6} -Alkyl ist; THF Tetrahydrofuran ist; MTBE Methyl-t-butylether ist; und Alkyl eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe ist, z.B. eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, s-Butyl- oder t-Butylgruppe.

[0067] Bezugnehmend auf Schema 1 können Verbindungen der Formel (I), wenn X O ist, zweckmäßig durch die Behandlung von Verbindungen der Formel (III) mit einem Alkohol der Formel (II) in Gegenwart von Natriumhydrid hergestellt werden. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel wie THF und zwischen Umgebungstemperatur und Rückfluß durchgeführt.

[0068] Bezugnehmend auf Schema 1 können Verbindungen der Formel (I), wenn X NR^2 ist, durch die Behandlung von Verbindungen der Formel (III) mit einem Amin der Formel (II) hergestellt werden. Dies wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel wie einem Nitril (z.B. Methylnitril) und bei erhöhter Temperatur (z.B. von circa 50°C bis zum Rückfluß) durchgeführt. Ein Überschuß des Amins kann anstelle des Lösungsmittels verwendet werden.

[0069] Alternativ wird die Behandlung von Verbindungen der Formel (III) mit einem Amin der Formel (II) zweckmäßig in einem Lösungsmittel wie einem tertiären Amin (z.B. NMP) und bei erhöhter Temperatur (z.B. von 120 bis 250°C) und mit oder ohne Mikrowellenbestrahlung durchgeführt.

Schema 1



[0070] Zweckmäßig wird die in Schema 1 gezeigte Oxidation unter Verwendung einer Monopersulfatverbindung wie Kaliumperoxymonosulfat (als OxoneTM bekannt) bewirkt, und die Reaktion wird in einem Lösungsmittel wie einem wäßrigen Alkohol (z.B. wäßrigem Methanol) und zwischen -78°C und Umgebungstemperatur durchgeführt.

[0071] Alternativ kann die in Schema 1 gezeigte Oxidation unter Verwendung von Wasserstoffperoxid in Gegenwart von katalytischem Natriumwolframatdihydrat bewirkt werden. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel wie Essigsäure und zwischen Umgebungstemperatur und Rückfluß (z.B. 50°C) durchgeführt werden.

[0072] Bezugnehmend auf Schema 1 wird die Cyclisierung von Dionen der Formel (VI) zum Erhalt der entsprechenden Pyrimidine der Formel (IV) zweckmäßig unter Einsatz eines Thioroniumsalzes wie eines 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoffsulfats und unter Rückfluß durchgeführt.

[0073] Verbindungen der Formel (VI) können leicht aus Acetophenonen der Formel (VII) über Behandlung mit Ethyltrifluoracetat (Aldrich) in Gegenwart von Natriumhydrid hergestellt werden. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen 0°C und Rückfluß durchgeführt.

[0074] Die Acylierung von Verbindungen der Formel (VIII) zum Erhalt von Verbindungen der Formel (VII) kann zweckmäßig durch Behandlung mit der Verbindung der Formel (IX) in Gegenwart von Triethylamin und einer katalytischen Menge Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) erreicht werden. Die Reaktion wird in geeigneter Weise in einem Lösungsmittel wie 1,4-Dioxan bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und Rückfluß durchgeführt.

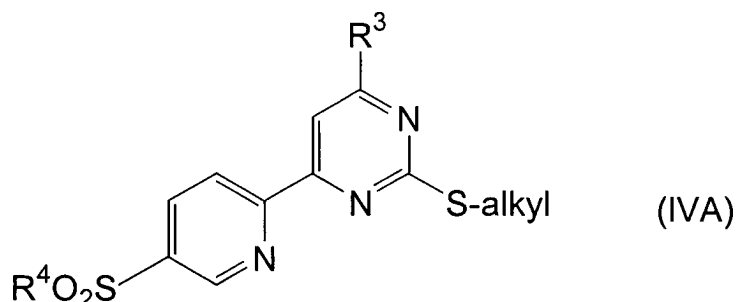
[0075] Alternativ kann die Acylierung von Verbindungen der Formel (VIII) zum Erhalt von Verbindungen der Formel (VII) über die Behandlung von (VIII) mit überschüssigem tert-Butyllithium in THF bei niedriger Temperatur, wie z.B. -78°C, gefolgt von Zugabe eines geeigneten Acylierungsmittels wie Dimethylacetamid oder N-Methoxy-N-methylacetamid erreicht werden.

[0076] Die Herstellung von Verbindungen der Formel (VIII) kann zweckmäßig über die Behandlung von Verbindungen der Formel (X) mit Butyllithium bei niedriger Temperatur, wie z.B. -78°C, gefolgt von Zugabe des entsprechenden Disulfids erreicht werden. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diethylether bei einer Temperatur zwischen -78°C und Umgebungstemperatur durchgeführt.

[0077] Die Fachleute werden einsehen, daß bestimmte der in Schema 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder Zwischenstufen dafür beschriebenen Verfahren für einige der möglichen Substituenten nicht anwendbar sein mögen.

[0078] Es wird ferner von den Fachleuten anerkannt werden, daß es notwendig oder wünschenswert sein kann, die in Schema 1 beschriebenen Umwandlungen in einer unterschiedlichen Reihenfolge von der beschriebenen durchzuführen oder eine oder mehrere der Umwandlungen zu modifizieren, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) bereitzustellen.

[0079] In einer Variation von Schema 1 können Verbindungen der Formel (III), worin R^4 C_{1-6} -Alkyl oder NH_2 ist, durch Oxidieren einer Verbindung der Formel (IVA):



unter hier oben beschriebenen Oxidationsbedingungen hergestellt werden. Verbindungen der Formel (IVA) können gemäß den allgemeinen Verfahren von Schema 1 durch Einsatz von Sulfonylderivaten anstelle der entsprechenden Sulfidverbindungen der Formeln (VI), (VII) und (VIII) hergestellt werden. In diesem Fall kann das Sulfonylderivat einer Verbindung der Formel (VIII) über die Oxidation von (VIII) unter Verwendung von Standardtechniken wie den hier oben beschriebenen hergestellt werden.

[0080] Es wird von den Fachleuten anerkannt werden, daß Verbindungen der Formel (I) durch gegenseitige Umwandlung unter Verwendung anderer Verbindungen der Formel (I) als Vorstufen hergestellt werden können. Geeignete gegenseitige Umwandlungen wie Alkylierungen sind den Fachleuten allgemein bekannt und

werden in vielen Standardlehrbüchern der organischen Chemie beschrieben, wie z.B. "Advanced Organic Chemistry" von Jerry March, 4. Auflage (Wiley, 1992), hier durch Verweis eingeführt. Zum Beispiel können Verbindungen der Formel (I), worin R^1 C_{1-6} -Alkyl, mit 1 bis 5 Fluoratomen substituiertes C_{1-2} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{0-6} -alkyl, verbrücktes C_{4-12} -Cycloalkyl, $A(CR^5R^6)_n$ oder $B(CR^5R^6)_n$ ist (mit der Maßgabe, daß n nicht 0 ist), durch Alkylieren der entsprechenden Verbindung der Formel (I) hergestellt werden, worin R^1 H ist.

[0081] Die Acylierung von Verbindungen der Formel (I), worin R^4 NH_2 ist, um Verbindungen der Formel (I) bereitzustellen, worin R^4 $NHCOR_6$ ist, kann durch herkömmliche Mittel durchgeführt werden, zum Beispiel durch Einsatz herkömmlicher Acylierungsmittel, wie z.B. diejenigen, die in "Advanced Organic Chemistry" beschrieben werden, S. 417–424, hier durch Verweis eingeführt.

[0082] Wie die Fachleute anerkennen werden, kann es notwendig oder wünschenswert in jedem Stadium in der Synthese von Verbindungen der Formel (I) sein, eine oder mehrere empfindliche Gruppen im Molekül zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu verhindern. Die in der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) verwendeten Schutzgruppen können in herkömmlicher Weise verwendet werden. Siehe zum Beispiel diejenigen, die beschrieben werden in "Protective Groups in Organic Synthesis" von Theodora W. Green und Peter G.M. Wuts, 2. Auflage (John Wiley and Sons, 1991), hier durch Verweis eingeführt, das auch Verfahren zur Entfernung solcher Gruppen beschreibt.

[0083] Amine der Formel (II) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Literaturverfahren hergestellt werden, wie z.B. durch diejenigen, die beschrieben werden in "Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations" von Richard Larock (VCH, 1989), hier durch Verweis eingeführt.

[0084] Thioroniumsalze der Formel (V) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Literaturverfahren hergestellt werden, wie z.B. durch diejenigen, die beschrieben werden in A.H. Owens et al., Eur. J. Med. Chem., 1988, 23(3), 295–300, hier durch Verweis eingeführt.

[0085] Die Verbindungen (IX) und (X) sind kommerziell erhältlich.

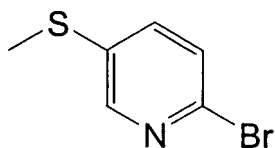
[0086] Bestimmte oben beschriebene Zwischenstufen sind neue Verbindungen, und es versteht sich, daß alle neuen Zwischenstufen hier weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung bilden. Die Verbindungen der Formeln (III) und (IV) sind Schlüsselzwischenstufen und stellen einen besonderen Aspekt der vorliegenden Erfindung dar.

[0087] Solvate (z.B. Hydrate) einer Verbindung der Erfindung können während des Aufarbeitungsverfahrens eines der zuvor genannten Verfahrensschritte gebildet werden.

[0088] Die Zwischenstufen und Beispiele, die folgen, veranschaulichen die Erfindung, aber beschränken die Erfindung in keiner Weise. Alle Temperaturen sind in °C. Flash-Säulenchromatographie wurde unter Verwendung Merck 9385 Kieselerde durchgeführt. Festphasenextraktion-(SPE)-Chromatographie wurden unter Verwendung von Varian Mega Bond Elut (Si)-Kartuschen (Anachem) unter 15 mmHg Vakuum durchgeführt. Dünnschichtchromatographie (DC) wurde an Kieselerdeplatten durchgeführt. Zusätzlich zu den bereits definierten Abkürzungen werden die folgenden verwendet: Me, Methyl; Ac, Acyl; DMSO, Dimethylsulfoxid; TFA, Trifluoressigsäure; DME, Dimethoxyethan; DCM, Dichlormethan; NMP, N-Methylpyrrolidon; und MTBE, Methyl-t-butylether.

Zwischenstufe 1

2-Brom-5-methylsulfanylpyridin

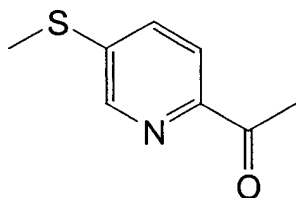


[0089] Eine gerührte Suspension aus 2,5-Dibrompyridin (10 g, 0,042 mol) in wasserfreiem Diethylether (240 ml) wurde auf -78°C unter Stickstoff vor dem Zutropfen von n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 0,044 mol, 27,5 ml) gekühlt. Die Reaktion wurde bei -78°C für 4 Stunden vor dem Zutropfen von Methyldisulfid (0,044 mol, 3,91

ml) gerührt. Die Reaktion wurde auf 22°C erwärmen gelassen und für weitere 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (100 ml) abgeschreckt und die wäßrigen und organischen Schichten aufgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Diethylether extrahiert (x 3). Die Extrakte wurden mit der organischen Schicht vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Diethylether bei -20°C gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu liefern: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) – δ 2,50 (s, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H).

Zwischenstufe 2

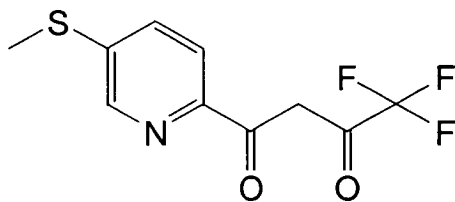
1-(5-Methylsulfanyl-pyridin-2-yl)-ethanon



[0090] Zu einer gerührten Lösung aus 2-Brom-5-methylsulfanylpyridin (3,05 g, 14,9 mmol), Triethylamin (2,10 ml, 14,9 mmol) und (1-Ethoxyvinyl)tributylzinn (10,1 ml, 29,8 mmol) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (100 ml) wurde Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (5 mol%, 0,524 g) gegeben und die Reaktion unter Stickstoff für 18 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen wurde Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) hinzugegeben und die Reaktion für weitere 18 Stunden unter Stickstoff erwärmt. Die Reaktion wurde abkühlen gelassen und die Reaktionsmischung zwischen gesättigter wäßriger Kaliumfluoridlösung (250 ml) und Diethylether (250 ml) aufgetrennt. Die Etherschicht wurde abgetrennt und mit 2 N Salzsäure (250 ml) versetzt. Die saure Schicht wurde abgetrennt und portionsweise mit Natriumcarbonat versetzt, bis die Lösung pH 8 erreichte. Die Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 200 ml). Die organischen Extrakte wurden vereinigt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Cyclohexan (60 ml) und Acetonitril (60 ml) aufgetrennt. Die Acetonitrilschicht wurde abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt, um einen braunen Feststoff zu liefern. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Cyclohexan:Ethylacetat, 95:5) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu liefern: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) – δ 2,56 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).

Zwischenstufe 3

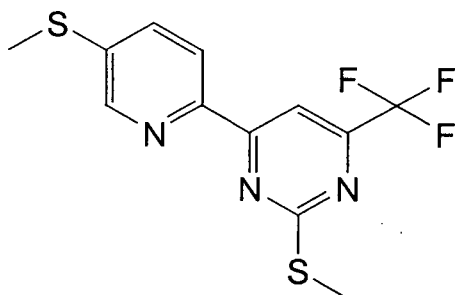
4,4,4-Trifluor-1-(5-methylsulfanyl-pyridin-2-yl)-butan-1,3-dion



[0091] Eine gerührte Lösung aus Natriumhydrid (0,253 g, 6,31 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C vor der Zugabe von 1-(5-Methylsulfanyl-pyridin-2-yl)-ethanon (0,880 g, 5,26 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) gekühlt. Ethyltrifluoracetat (0,751 ml, 6,31 mmol) wurde hinzugegeben und die Reaktion auf eine Temperatur von 22°C ansteigen gelassen, dann zum Rückfluß erwärmt und unter Stickstoff für 17 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand zwischen gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid (10 ml) und Dichlormethan (10 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit DCM extrahiert (x 3). Die organischen Schichten wurden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt, um die Titelverbindung zu liefern: MS m/z 264 ($M + 1$).

Zwischenstufe 4

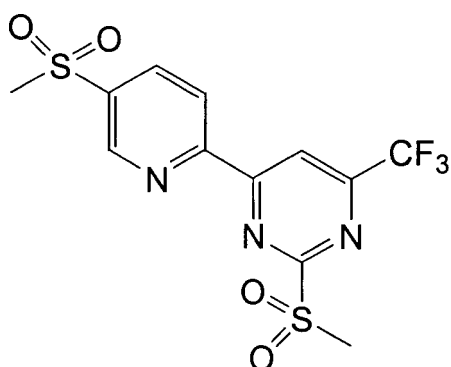
2-Methylsulfanyl-4-(5-methylsulfanyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin



[0092] Zu einer Lösung aus 4,4,4-Trifluor-1-(5-methylsulfanyl-pyridin-2-yl)-butan-1,3-dion (0,600 g, 2,28 mmol) in Eisessig (6 ml) wurden 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoffsulfat (0,761 g, 2,74 mmol) und Natriumacetat (0,224 g, 2,74 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde unter Stickstoff für 21 Stunden auf 120°C erwärmt. Die Reaktion wurde vor der Zugabe von Wasser (10 ml) abkühlen gelassen, was zur Ausfällung eines Feststoffs führte. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser (10 ml) gegossen und für 15 Minuten bei 22°C gerührt. Der Niederschlag wurde von der wässrigen Lösung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als grauen Feststoff zu liefern: MS m/z 317 (M + 1).

Zwischenstufe 5

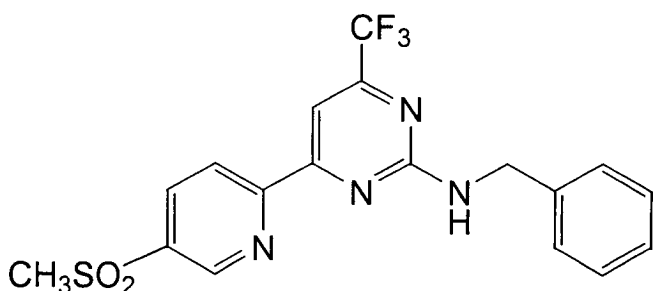
2-Methansulfonyl-4-(5-methansulfonyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin



[0093] Zu einer gerührten Lösung aus 2-Methylsulfanyl-4-(5-methylsulfanyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin (0,617 g, 1,94 mmol) in Methanol (50 ml) wurde eine Lösung aus Oxone (4,89 g, 7,95 mmol) in Wasser (50 ml) gegeben. Die Suspension wurde bei 22°C für 19 Stunden gerührt. Methanol wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Suspension mit Ethylacetat extrahiert (3 × 50 ml). Die organischen Extrakte wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu liefern. MS m/z 382 (M + 1).

Beispiel 1

Benzyl-[4-(5-methansulfonyl-pyridin-2-yl)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-amin



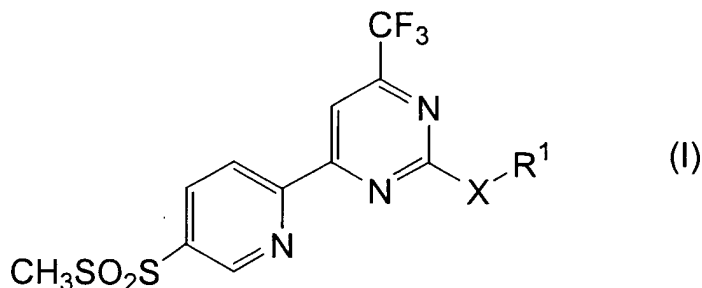
[0094] Zu einer Lösung aus 2-Methansulfonyl-4-(5-methansulfonyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin (30

mg, 0,0787 mmol) in wasserfreiem N-Methylpyrrolidinon (1,5 ml) wurde Benzylamin (0,157 mmol, 17 µl) gegeben. Die Reaktion wurde bei 22°C für 17 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde aus der Reaktion entfernt (Genevac-Vakuumzentrifuge) und der Rückstand unter Verwendung einer 1 g Kieselerde-Festphasenextraktionskartusche (Gradientenelution – Dichlormethan:Cyclohexan 1:1 zu Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff zu liefern. LC-MS-Retentionszeit: 3,68 min. MS m/z 409 (M + 1).

Beispiele 2 bis 13

– Beispiele 2 bis 13, wie in der folgenden Tabelle 1 gezeigt, wurden in der für Beispiel 1 beschriebenen Weise hergestellt.

Tabelle 1



Bsp.	R ¹	X	MS
2	2-Pyridinmethyl	NH	MH+ 410
3	2-(6-Methylpyridin)methyl	NCH ₃	MH+ 438
4	2-(5-Methylfuran)methyl	NH	MH+ 413
5	Cyclohexyl	NH	MH+ 401
6	Cyclohexyl	NCH ₃	MH+ 415
7	2-Furylmethyl	NH	MH+ 399
8	2-Thiophenylmethyl	NH	MH+ 415
9	2-Furylmethyl	NCH ₃	MH+ 413
10	4-Chlorbenzyl	NH	MH+ 444
11	Cyclopentyl	NH	MH+ 387
12	Benzyl	NCH ₃	MH+ 423
13	4-Methylbenzyl	NH	MH+ 423

Biologische Daten

Mikrosomaler Test

[0095] Die inhibitorische Aktivität gegen mikrosomales h-COX-2 wurde gegen eine mikrosomale Zubereitung aus mit Baculovirus infizierten SF9-Zellen bewertet. Eine Teilmenge einer mikrosomalen Zubereitung wurde langsam auf Eis aufgetaut und eine 1/40.000-Verdünnung daraus im Testpuffer (steriles Wasser, entgast mit Argon, enthaltend 100 mM HEPES (pH 7,4), 10 mM EDTA (pH 7,4), 1 mM Phenol, 1 mM reduziertes Glutathion, 20 mg/ml Gelatine und 0,001 mM Hämatin) hergestellt. Nach Verdünnung wurde die Enzymlösung für 5 Sekunden mit Ultraschall behandelt (Branson-Sonicator, Einstellung 4,1 cm-Spitze), um eine homogene Suspension sicherzustellen. 155 µl Enzymlösung wurden dann zu jeder Vertiefung einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen, die entweder 5 µl Testverbindung (40-fach erforderliche Testkonzentration) oder 5 µl DMSO für Kontrollen enthielt, gegeben. Die Platten wurden dann vermischt und bei Raumtemperatur für 1 Stunde inkubiert. Nach dem Inkubationszeitraum wurden 40 µl 0,5 µM Arachodinsäure zu jeder Vertiefung gegeben, um eine Endkonzentration von 0,1 µM zu ergeben. Die Platten wurden dann vermischt und für genau 10 Minuten (Raumtemperatur) vor der Zugabe von 25 µl 1 M HCl (Salzsäure) zu jeder Vertiefung zum Anhalten der Reak-

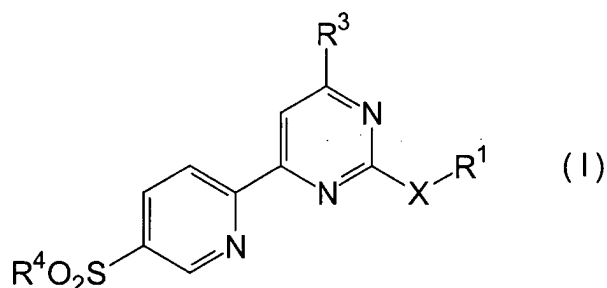
tion inkubiert. 25 µl 1 M NaOH (Natriumhydroxid) wurden dann zu jeder Vertiefung gegeben, um die Lösung vor der Bestimmung von PGE₂-Spiegeln durch Enzymimmunoassay (EIA) zu neutralisieren.

[0096] Die folgenden IC₅₀-Werte für die Inhibierung von COX-2 und COX-1 wurden aus dem mikrosomalen Test für Verbindungen der Erfindung erhalten:

Beispiel Nr.	COX-2: IC ₅₀ (µM)	COX-1: IC ₅₀ (µM)
1	0,051	23,1
2	0,542	nicht untersucht
3	0,005	67,1
4	0,218	>100
5	0,019	>100
6	0,077	26,3
7	0,748	46,8
8	0,04	nicht untersucht
9	0,072	>100
10	0,354	90,2
11	0,433	>96,1
12	0,001	>100
13	0,193	>100

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, worin:

X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Sauerstoff und NR² besteht;

R¹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, C₁₋₆-Alkyl, mit 1 bis 5 Fluoratomen substituiertem C₁₋₂-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkynyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl-C₀₋₆-alkyl, verbrücktem C₄₋₁₂-Cycloalkyl, A(CR⁵R⁶)_n und B(CR⁵R⁶)_n besteht;

R² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H und C₁₋₆-Alkyl besteht;

R³ mit 1 bis 5 Fluoratomen substituiertes C₁₋₂-Alkyl ist;

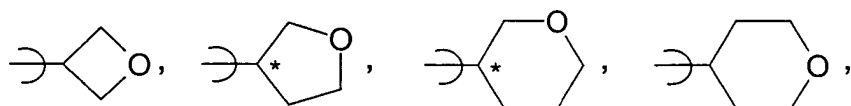
R⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C₁₋₆-Alkyl, NH₂ und R⁸CONH besteht;

R⁵ und R⁶ unabhängig aus H und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind;

A unsubstituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder unsubstituiertes 6-gliedriges Aryl oder mit einem oder mehreren R⁷ substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder 6-gliedriges Aryl ist;

R⁷ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, NH₂SO₂ und C₁₋₆-Alkyl-SO₂ besteht;

B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus

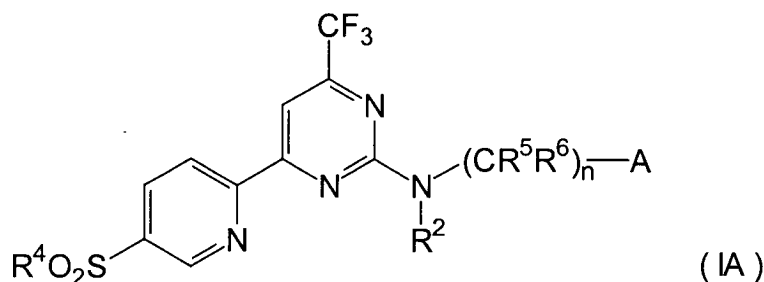




besteht, worin \Rightarrow den Bindungspunkt des Rings definiert;

R^8 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl-OC $_{1-6}$ -alkyl, Phenyl, HO₂CC $_{1-6}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl-OCOC $_{1-6}$ -alkyl, C_{1-6} -Alkyl-OCO, H₂NC $_{1-6}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl-OCONHC $_{1-6}$ -alkyl und C_{1-6} -Alkyl-CONHC $_{1-6}$ -alkyl besteht; und
n 0 bis 4 ist.

2. Verbindung der Formel (IA):



und pharmazeutisch akzeptable Salze davon, worin:

R^2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H und C_{1-6} -Alkyl besteht;

R^4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-6} -Alkyl, NH₂ und R⁸CONH besteht;

R^5 und R^6 unabhängig aus H und C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind;

A C_{5-7} -Cycloalkyl oder unsubstituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder unsubstituiertes 6-gliedriges Aryl oder mit einem oder mehreren

R^7 substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder 6-gliedriges Aryl ist;

R^7 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertem C_{1-6} -Alkoxy, NH₂SO₂ und C_{1-6} -Alkyl-SO₂ besteht;

R^8 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl-OC $_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl, HO₂CC $_{1-6}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl-OCOC $_{1-6}$ -alkyl, C_{1-6} -Alkyl-OCO, H₂NC $_{1-6}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl-OCONHC $_{1-6}$ -alkyl und C_{1-6} -Alkyl-CONHC $_{1-6}$ -alkyl besteht; und
n 0 bis 4 ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R^2 H oder Methyl ist.

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R^4 C_{1-3} -Alkyl ist.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R^5 und R^6 beide H sind.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{5-7} -Cycloalkyl oder



besteht, worin \Rightarrow den Bindungspunkt des Rings definiert und A unsubstituiert oder mit einem oder zwei R^7 substituiert ist.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R^7 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, C_{1-3} -Alkyl, mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiertem C_{1-3} -Alkyl und C_{1-3} -Alkoxy besteht.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin R^8 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-6} -Alkyl, Phenyl und Aminomethyl besteht.

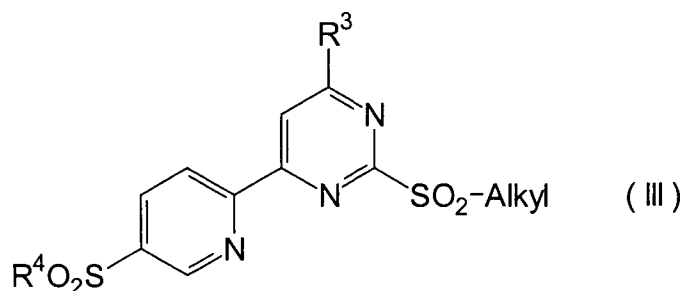
9. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin n 0 bis 2 ist.

10. Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert und wie in den Beispielen 1 bis 13 beschrieben.

11. Verbindung gemäß Anspruch 1, die aus
[4-(5-Methansulfonyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-methyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amin;
Benzyl-[4-(5-methansulfonyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin;
Cyclohexyl-[4-(5-methansulfonyl-pyridin-2-yl)-6-trifluormethylpyrimidin-2-yl]-amin
ausgewählt ist.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, das die folgenden Schritte umfaßt:

(A) Umsetzen einer Verbindung R^1XH der Formel (II) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (III):



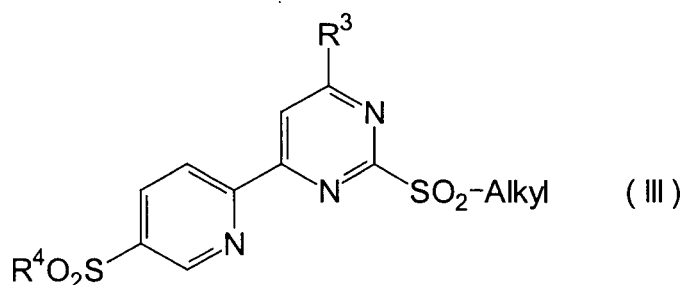
und danach und falls notwendig

(B) Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) zu einer anderen Verbindung der Formel (I); und/oder

(C) Entschützen eines geschützten Derivats der Verbindung der Formel (I).

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) wie in Anspruch 2 definiert, das die folgenden Schritte umfaßt:

(A) Umsetzen eines Amins $HNR^2(CR^5R^6)_nA$ der Formel (IIA) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (III), worin R^3 CF_3 ist:



und danach und falls notwendig

(B) Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) zu einer anderen Verbindung der Formel (I); und/oder

(C) Entschützen eines geschützten Derivats der Verbindung der Formel (I).

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder (IA) wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert im Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Trägern oder Exzipienten umfaßt.

15. Verbindung der Formel (I) oder (IA) wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin.

16. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder (IA) wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert zur Herstellung eines Therapeutikums zur Behandlung eines Zustands, der durch COX-2 vermittelt wird.

17. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder (IA) wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert zur Herstellung eines Therapeutikums zur Behandlung einer inflammatorischen Störung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen