



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 13 803 T2** 2008.01.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 572 667 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 13 803.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE03/01931**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 813 325.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/054987**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.12.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.07.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.09.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/42** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0203712 13.12.2002 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**MCINALLY, Judith AstraZeneca, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH, GB; PAIRAUDEAU,
Garry AstraZeneca, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH, GB; PATEL, Anil
AstraZeneca, Loughborough, Leicestershire LE11
5RH, GB; THOM, Stephen AstraZeneca,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB**

(54) Bezeichnung: **CATHEPSINCYSTEINPROTEASEINHIBITOREN UND DEREN VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG
VON ENTZÜNDUNGEN UND IMMUNERKRANKUNGEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und Zusammensetzungen zur Behandlung von mit Cysteinproteaseaktivität assoziierten Krankheiten. Bei den Verbindungen handelt es sich um reversible Inhibitoren der Cysteinproteasen S, K, F, L und B. Von besonderem Interesse sind mit Cathepsin S assoziierte Krankheiten. Zusätzlich werden in der vorliegenden Erfindung auch Verfahren zur Herstellung solcher Inhibitoren offenbart.

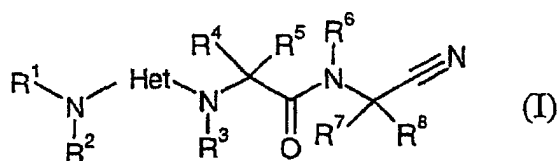
HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Cathepsin S ist ein Mitglied der Papain-Superfamilie von Cysteinproteasen, zu der auch die Cathepsine B, H, L, O und K zählen. Cathepsin S spielt eine Schlüsselrolle beim Verarbeiten der invarianten Kette in MHC-Klasse-II-Komplexen, wodurch es dem Komplex ermöglicht wird, mit antigenen Peptiden zu assoziieren. Die MHC-Klasse-II-Komplexe werden dann zur Präsentation bei Effektorzellen wie T-Zellen an die Zelloberfläche transportiert. Der Vorgang der Antigenpräsentation ist ein wesentlicher Schritt bei der Initiation der Immunreaktion. In dieser Hinsicht könnten Inhibitoren von Cathepsin S nützliche Mittel bei der Behandlung von Entzündungen und Immunerkrankungen wie (jedoch nicht darauf beschränkt) Asthma, rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose und Morbus Crohn sein. Weiterhin nimmt man an, daß Cathepsin S auch an verschiedenen anderen Krankheiten beteiligt ist, bei denen es zu einer extrazellulären Proteolyse kommt, wie bei der Entstehung von Emphysem bei chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) durch den Abbau von Elastin und bei Alzheimer-Krankheit.

[0003] Von anderen Cathepsinen, insbesondere K und L, wurde gezeigt, daß sie Knochenkollagen und andere Knochenmatrixproteine abbauen. Man könnte daher erwarten, daß sich diese Cysteinproteasen für die Behandlung von Krankheiten mit Knochenresorption wie Osteoporose eignen sollten. In der WO02/069901 sind eine Reihe von Verbindungen mit cathepsinhemmender Wirkung offenbart.

[0004] Die vorliegende Erfindung stellt somit Verbindungen der

Formel (I)



in denen

R¹ unabhängig für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl steht;

R² unabhängig für Aryl, Heteroaryl oder eine Gruppe C₁₋₆-Alkyl-R⁹, CO(C₁₋₆-Alkyl)R⁹ oder SO₂(C₁₋₆-Alkyl)R⁹ steht; wobei R⁹ für Aryl oder Heteroaryl steht;

oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7gliedrigen gesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls eine Carbonylgruppe oder ein O-, S- oder N-Atom enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere C₁₋₆-Alkyl, Amino, Hydroxy, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CO-C₁₋₆-Alkyl, Halogen, C₁₋₆-Alkylhydroxy, NR¹⁰R¹¹, wobei R¹⁰ und R¹¹ unabhängig für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls eine weitere O-, S- oder NR¹-Gruppe enthält, C₁₋₆-Alkyl-NR¹²R¹³, wobei R¹² und R¹³ unabhängig für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen, CONR¹²R¹³ substituiert ist, oder gegebenenfalls durch C₁₋₆-Alkyl-R⁹, Aryl, Phenoxy, CO-Aryl, CO-Heteroaryl oder eine Heteroarylgruppe substituiert ist, wobei die sechs letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, CONR¹²R¹³, SO₂NR¹²R¹³, SO₂R¹², Trifluormethyl, NHCO₂R¹², NHCOR¹², Ethylendioxy, Methylendioxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-NR¹⁰R¹¹, SR¹² oder NR¹⁰R¹¹ substituiert sind;

Het für einen aus Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin und Triazin ausgewählten Heteroarylring steht und gegebenenfalls durch Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, CONR¹²R¹³, SO₂NR¹², Trifluormethyl, NHCO₂R¹², NHCOR¹², C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, SR¹² oder NR¹⁰R¹¹ substituiert ist;

R³ unabhängig für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl steht;

R⁴ unabhängig für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl-C₁₋₅-alkyl oder Heteroaryl-C₁₋₅-alkyl steht, wobei die drei letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogen, Amino, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, SR¹² oder NR¹⁰R¹¹ substituiert sind;

R⁵ unabhängig für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl steht;

R⁶ unabhängig für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl steht;

R⁷ unabhängig für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl steht;

R⁸ unabhängig für Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Aryl, Heteroaryl, Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, CONR¹²R¹³, SO₂NR¹²R¹³, SO₂R¹², NHSO₂R¹², NHCOR¹², C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, SR¹² oder NR¹⁰R¹¹, steht; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze bereit.

[0005] Zu den Arylgruppen zählen Phenyl und Naphthyl. Zu den Heteroarylgruppen zählen 5- oder 6gliedrige 5,6- oder 6,6-kondensierte aromatische Ringe mit einem oder mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, S, O. Beispiele schließen Pyridinyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl und Indolyl ein.

[0006] Aryl- und Heteroarylgruppen können gegebenenfalls durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen substituiert sein: Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, CONR¹²R¹³, SO₂NR¹²R¹³, SO₂R¹², Trifluormethyl, NHSO₂R¹², NHCOR¹², Ethylendioxy, Methylenedioxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-NR¹⁰R¹¹, SR¹² oder NR¹⁰R¹¹.

[0007] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen vorliegen. Es versteht sich, daß die Erfindung alle geometrischen und optischen Isomere der Verbindungen der Formel (I) und deren Mischungen einschließlich Racemate umfaßt. Tautomere und deren Mischungen bilden ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0008] R¹ steht vorzugsweise für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl, besonders bevorzugt für Methyl, und R² steht vorzugsweise für CH₂R⁹ oder CH₂CH₂R⁹, wobei R⁹ für Phenyl oder einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit einem oder zwei Heteroatomen, der gegebenenfalls durch C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, steht. Besonders bevorzugt steht R² für CH₂R⁹ oder CH₂CH₂R⁹, wobei R⁹ für Phenyl, Pyridyl oder Oxazol, substituiert durch Methyl, steht.

[0009] Alternativ dazu bilden R¹ und R² einen Piperidin-, Piperazin-, Pyrrolidin-, Morpholin- oder Thiomorpholinring, gegebenenfalls substituiert durch CH₂OH, CH₂CH₂OH, Hydroxy, CONH₂ Phenyl, Phenoxy, C(O)-Furyl, wobei die letzten drei Gruppen gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, substituiert sind.

[0010] Het steht vorzugsweise für einen Pyrimidinring.

[0011] R³ steht vorzugsweise für Wasserstoff.

[0012] R⁴ steht vorzugsweise für Wasserstoff.

[0013] R⁵ steht vorzugsweise für C₁₋₆-Alkyl, besonders bevorzugt Isobutyl, oder R⁵ steht für Wasserstoff oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy.

[0014] R⁶ steht vorzugsweise für Wasserstoff.

[0015] R⁷ und R⁸ stehen vorzugsweise beide für Wasserstoff.

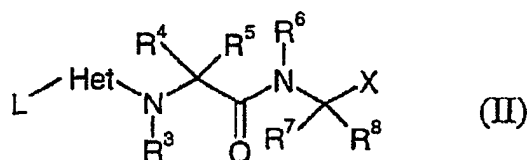
[0016] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen:

N-1-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-2-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid
 N-1-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-2-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid,
 N-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-phenylalaninamid
 N-1-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-3-cyclohexyl-N-2-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-alaninamid
 N-[2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid
 N-{2-[Benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid
 N-{2-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid
 N-2-[2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid
 N-2-[2-[Benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid
 N-2-{2-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N-1-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-(4-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-{2-[methyl(pyridin-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid
 N-2-[2-[Benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid

N-2-{2-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-2-{2-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-{2-[methyl(thien-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-(2-thiomorpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-{2-[2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-{2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-L-
 N-2-{2-[3-(Aminocarbonyl)piperidin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-{2-[methyl(2-pyridin-2-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid
 N-2-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-phenylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid
 N-2-{2-[4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(3-phenylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-(2-{methyl[3-methylisoxazol-5-yl)methyl]amino}pyrimidin-4-yl)-L-leucinamid
 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0017] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit, bei dem man

(i) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



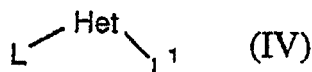
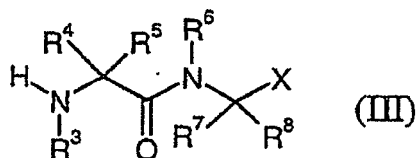
in welcher L für eine Abgangsgruppe (beispielsweise eine Halogen-, Sulfid-, Sulfoxid- oder Sulfongruppe) steht, umgesetzt; vorzugsweise wird das Sulfid vor der Verdrängung zu einer Sulfoxid- oder Sulfongruppe oxidiert.

Man kann ein Oxidationsmittel wie eine Persäure verwenden, zum Beispiel meta-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur.

L kann durch NR^1R^2 verdrängt werden, wobei R^1 und R^2 wie in Formel (I) definiert sind.

Die Umsetzung kann in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Dioxan oder N,N-Dimethylformamid, bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt werden, gewöhnlich in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel N,N-Diisopropylethylamin.

X kann für CN oder eine leicht in ein Nitril umwandelbare Gruppe, zum Beispiel C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, CONH_2 oder CO_2H , stehen

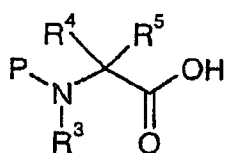


Die Verbindungen der Formel (II) lassen sich aus Verbindungen der Formel (III) darstellen, indem man eine Abgangsgruppe L^1 aus Verbindungen der Formel (IV) verdrängt.

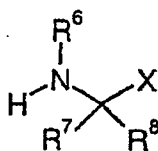
In welcher L^1 für eine Abgangsgruppe (beispielsweise eine Halogen-, Sulfid-, Sulfoxid- oder Sulfongruppe) steht; vorzugsweise wird das Sulfid vor der Verdrängung zu einer Sulfoxid- oder Sulfongruppe oxidiert.

Man kann ein Oxidationsmittel wie eine Persäure verwenden, zum Beispiel meta-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Die Umsetzung kann in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Dioxan oder N,N-Dimethylformamid, bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt werden, gewöhnlich in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel N,N-Diisopropylethylamin.

Verbindungen der Formel (III) lassen sich darstellen, indem man Verbindungen der Formel (V) mit Verbindungen der Formel (VI) unter Einsatz eines geeigneten Kuppelungsmittels, zum Beispiel N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol, umsetzt. Alternativ dazu kann man die Säure durch Bildung des Säurechlorids aktivieren, zum Beispiel unter Anwendung von Oxalsäurechlorid.

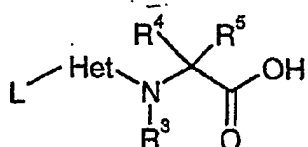


(V)



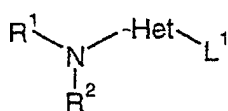
(VI)

P steht für eine Stickstoffschutzgruppe, zum Beispiel tert.-Butylcarbamat, Benzylcarbamat oder Benzyl. Verbindungen der Formel (II) lassen sich ebenfalls darstellen, indem man Verbindungen der Formel (VII) mit Verbindungen der Formel (VI) unter Einsatz eines geeigneten Kuppelungsmittels, zum Beispiel N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol, umsetzt. Alternativ dazu kann man die Säure durch Bildung des Säurechlorids aktivieren, zum Beispiel unter Anwendung von Oxalsäurechlorid.

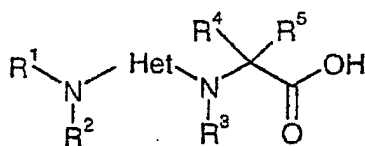


(VII)

(ii) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) mit Verbindungen der Formel (III) umsetzt oder eine Verbindung der allgemeinen Formel (IX) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) umsetzt.



(VIII)



(IX)

[0018] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung werden Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze zur Verwendung als therapeutische Mittel bereitgestellt.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere zur Behandlung von Entzündungen und Erkrankungen des Immunsystems wie (jedoch nicht darauf beschränkt) Asthma, rheumatoider Arthritis, COPD, Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Alzheimer-Krankheit und Schmerzen wie neuropathischen Schmerzen. Vorzugsweise verwendet man die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Schmerzen, vor allem neuropathischen Schmerzen.

[0020] Die Erfindung stellt außerdem Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze zur Verwendung als Medikamente und die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen bei der Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung einer Cysteinprotease in einem Warmblüter wie dem Menschen bereit.

[0021] Insbesondere stellt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Inhibierung von Cathepsin S bei einem Warmblüter wie dem Menschen bereit. Zur Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur therapeutischen Behandlung von Säugetieren einschließlich des Menschen, insbesondere bei der Inhibierung einer Cysteinprotease, wird sie normalerweise gemäß pharmazeutischer Standardpraxis als pharmazeutische Zusammensetzung formuliert.

[0022] Einen weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung bildet daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0023] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auf die für den zu behandelnden Krankheitszustand standardmäßige Art und Weise verabreicht werden, beispielsweise durch orale, rektale oder parenterale Verabreichung. Für diese Zwecke können die erfindungsgemäßen Verbindungen auf an sich bekannten Wegen beispielsweise als Tabletten, Kapseln, wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen, (Lipid-)Emulsionen, dispergierbare Pulver, Zäpfchen, Salben, Cremes, Tropfen und sterile wäßrige oder ölige Injektionslösungen oder -suspensionen formuliert werden.

[0024] Eine geeignete erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist eine Zusammensetzung, die zur oralen Verabreichung in Einheitsdosisform geeignet ist, beispielsweise eine Tablette oder Kapsel, die zwischen 100 mg und 1 g einer erfindungsgemäßen Verbindung enthält.

[0025] Gemäß einem weiteren Aspekt handelt es sich bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung um eine Zusammensetzung, die zur intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Injektion geeignet ist.

[0026] Jeder Patient kann beispielsweise eine tägliche intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Dosis von 1 mg kg^{-1} bis 100 mg kg^{-1} , vorzugsweise von 5 mg kg^{-1} bis 20 mg kg^{-1} , einer erfindungsgemäßen Verbindung erhalten, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4mal pro Tag verabreicht wird. Die intravenöse, subkutane und intramuskuläre Dosis kann als Bolusinjektion gegeben werden. Alternativ dazu kann die intravenöse Dosis durch kontinuierliche Infusion über einen bestimmten Zeitraum verabreicht werden. Alternativ dazu kann jeder Patient eine orale Tagesdosis erhalten, die ungefähr der parenteralen Tagesdosis entspricht, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4mal täglich verabreicht wird.

[0027] Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen, die die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon (im folgenden Verbindung X) enthalten, für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung bei Menschen erläutert:

(a)

Tablette I	mg/Tablette
Verbindung X	100
Lactose Ph. Eur.	179
Croscarmellose-Natrium	12,0
Polyvinylpyrrolidon	6
Magnesiumstearat	3,0

(b)

Tablette II	mg/Tablette
Verbindung X	50
Lactose Ph. Eur.	229
Croscarmellose-Natrium	12,0
Polyvinylpyrrolidon	6
Magnesiumstearat	3,0

(c)

Tablette III	mg/Tablette
Verbindung X	1,0
Lactose Ph. Eur.	92
Croscarmellose-Natrium	4,0
Polyvinylpyrrolidon	2,0
Magnesiumstearat	1,0

(d)

Kapsel	mg/Kapsel
Verbindung X	10
Lactose Ph. Eur.	389
Croscarmellose-Natrium	100
Magnesiumstearat	1

(e)

Injektion I	(50 mg/ml)
Verbindung X Isotonische wäßrige Lösung	5,0% w/v ad 100%

[0028] Als Formulierungshilfsmittel können Puffer, pharmazeutisch annehmbare Cosolventien, wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glycerin oder Ethanol, oder Komplexbildner wie Hydroxypropyl- β -cyclodextrin verwendet werden.

Anmerkung:

[0029] Die obigen Formulierungen können nach in der Pharmazie gut bekannten herkömmlichen Methoden erhalten werden.

[0030] Die Tabletten (a)–(c) können auf herkömmliche Weise magensaftresistent beschichtet werden, zum Beispiel zur Bereitstellung eines Überzugs aus Celluloseacetatphthalat.

[0031] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

N~1~-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-2~-(2-morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)-L-leucinamid

(i) N-2~-(tert.-Butoxycarbonyl)-N~1~-[cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-L-leucinamid

[0032] 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (2,9 g) und 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (2,0 g) wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 2-Methoxyphenylaminoacetonitril (2,0 g) und N-tert.-Butoxycarbonyl-L-leucin (2,5 g) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) gegeben, gefolgt von N,N-Diisopropylethylamin (5,3 ml), und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, wobei ein Öl zurückblieb, das einer Kieselgelsäulenchromatographie unter Verwendung von Isohexan/Essigsäureethylester 2:1 als Laufmittel unterzogen wurde, was ein farbloses Öl (3,7 g) lieferte.

MS: APCI(+ve) 249 (M-Boc-CN+1)

(ii) N~1~-(Cyano(2-methoxyphenyl)methyl)-L-leucinamid

[0033] Das Produkt aus Stufe (i) (3,70 g) wurde bei Raumtemperatur 90 min in Ameisensäure (40 ml) gerührt, worauf das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wurde, was ein gelbes Öl (2,7 g) lieferte.

MS: APCI(+ve) 276 (M-Boc+1)

(iii) N~1~-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-2~-(2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid

[0034] Eine Lösung des Produkts aus Stufe (ii) (2,7 g) und N,N-Diisopropylethylamin (1,7 ml) in Tetrahydrofuran (40 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 2,4-Difluorpyrimidin (1,15 g) in Tetrahydrofuran (40 ml) und N,N-Diisopropylethylamin (1,7 ml) gegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum abgezogen, was ein rohes Öl lieferte, das einer Kieselgelsäulenchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Essigsäureethylester 2:1 als Laufmittel unterzogen wurde, wodurch man ein farbloses Öl (1,50 g) erhielt.

MS: APCI(+ve) 372 (M+1)

(iv) N~1~-(Cyano(2-methoxyphenyl)methyl)-N~2~-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid

[0035] Das Produkt aus Stufe (iii) (0,5 g), Morpholin (0,12 ml) und N,N-Diisopropylethylamin (0,24 ml) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurden über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, was ein rohes Öl lieferte, das einer Kieselgelsäulenchromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan 3:1 als Laufmittel unterzogen wurde, wodurch man einen weißen Feststoff (0,4 g) erhielt.

MS: APCI(+ve) 439 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 9,40 (1H, m), 9,08 (1H, m), 7,78-7,12 (5H, m), 6,10-6,08 (1H, d), 5,80 (1H, m), 4,60-4,40 (1H, m), 3,84-3,51 (11H, m), 1,80-1,20 (3H, m), 0,96-0,84 (6H, m).

Beispiel 2

N~1~-(Cyano(2-methoxyphenyl)methyl)-N~2~-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid, Trifluoracetatsalz

[0036] Die Titelverbindung wurde nach der Vorschrift von Beispiel 1 Stufe (iv) unter Verwendung von Piperazin dargestellt.

MS: APCI(+ve) 438 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 8,83-8,81 (2H, m), 7,79-6,97 (5H, m), 6,09-6,02 (2H, m), 4,40 (1H, m), 3,85 (7H, breites m), 3,13-3,05 (4H, m), 1,68-1,49 (3H, m), 0,94-0,84 (6H, m).

Beispiel 3

N-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-phenylalaninamid

(i) N-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-[cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-L-phenylalaninamid

[0037] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (i) aus N-Butoxycarbonyl-L-phenylalanin (1,32 g) dargestellt. Ausbeute 2,05 g.

MS: APCI(+ve) 310 (M-Boc+1)

(ii) N-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-(2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-phenylalaninamid

[0038] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufen (ii) und (iii) aus dem Produkt von Stufe (i) (2,05 g) dargestellt. Ausbeute 0,57 g.

MS: APCI(+ve) 406 (M+1)

(iii) N-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-phenylalaninamid

[0039] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (iv) aus dem Produkt von Stufe (ii) (0,25 g) dargestellt. Ausbeute 0,078 g.

MS: APCI(+ve) 473 (M+1)

NMR: δ (DMSO) 9,29 und 9,15 (1H, 2xd), 7,73 und 7,69 (1H, 2xd), 7,45-7,40 (2H, m), 7,33-7,17 (6H, m), 7,11 (1H, m), 7,00 (1H, m), 6,08 (1H, dd), 5,88 und 5,85 (1H, 2xd), 4,64 (1H, breites s), 3,83 und 3,80 (3H, 2xs), 3,58 (4H, m), 3,47 (4H, m), 3,05-2,82 (2H, m).

Beispiel 4

N~1~-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-3-cyclohexyl-N~2~-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-alaninamid

(i) N-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-[cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-3-cyclohexyl-L-alaninamid

[0040] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (i) aus N-Butoxycarbonyl-beta-cyclohexyl-L-alanin (1,36 g) dargestellt. Ausbeute 1,99 g. Direkt in den nächsten Schritt eingesetzt.

(ii) N~1~- [Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-3-cyclohexyl-N~2~- (2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-alaninamid

[0041] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufen (ii) und (iii) aus dem Produkt von Stufe (i) (1,99 g) dargestellt. Ausbeute 0,12 g.
MS: APCI(+ve) 412 (M+1)

(iii) N~1~- [Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-3-cyclohexyl-N-2-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-alaninamid

[0042] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (iv) aus dem Produkt von Stufe (ii) (0,12 g) dargestellt. Ausbeute 0,087 g.
MS: APCI(+ve) 479 (M+1)
NMR: δ (DMSO) 9,18 und 9,06 (1H, 2xd), 7,76 und 7,72 (1H, 2xd), 7,49-7,37 (21H, m), 7,74 (1H, breites s), 7,02 (1H, t) 6,09 (1H, m), 5,91 und 5,88 (1H, 2xd), 4,46 und 4,36 (1H, 2xbreites s), 3,82 und 3,80 (3H, 2xs), 3,60 (4H, m), 3,47 (4H, m), 1,76-1,36 (8H, m), 1,24-1,09 (3H, m), 0,98-0,83 (2H, m).

Beispiel 5

N-(2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid

(i) N-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid

[0043] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (i) aus Amino-acetonitrilhydrochlorid dargestellt.
MS: APCI(+ve) 204 (M-Boc+1)

(ii) N-(Cyanomethyl)-N-(2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-phenylalaninamid

[0044] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufen (ii) und (iii) aus dem Produkt von Stufe (i) (3,5 g) dargestellt. Ausbeute 1,11 g.
MS: APCI(+ve) 300 (M+1)

(iii) N-(2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid

[0045] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (iv) aus dem Produkt von Stufe (ii) (0,2 g) und Benzylamin (0,37 ml) dargestellt. Ausbeute 0,11 g.
MS: APCI(+ve) 387 (M+1)
NMR: δ (DMSO) 8,60 (1H, breites s), 7,61 (1H, d), 7,29-7,14 (10H, m), 6,93 (1H, breites s), 5,78 (1H, d) 4,64 (1H, breites s), 4,47-4,33 (2H, m), 4,05 (2H, breites s), 3,03 (1H, dd), 2,85 (1H, m).

Beispiel 6

N-{2-[Benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid

[0046] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (iv) aus dem Produkt von Beispiel 5 Stufe (ii) (0,2 g) und N-Benzylmethylamin dargestellt. Ausbeute 0,18 g.
MS: APCI(+ve) 401 (M+1)
NMR: δ (DMSO) 8,69 (1H, breites s), 7,71 (1H, d), 7,33-7,15 (10H, m), 5,84 (1H, d), 4,75 (2H, q) 4,62 (1H, breites s), 4,03 (2H, breites s), 2,99 (1H, dd), 2,94 (3H, s), 2,86 (1H, m).

Beispiel 7

N-{2-(4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl}-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid

[0047] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (iv) aus dem Produkt von Beispiel 5 Stufe (ii) (0,2 g) und 4-(4-Chlorphenyl)piperazin dargestellt. Ausbeute 0,18 g.
MS: APCI(+ve) 476 (M+1)
NMR: δ (DMSO) 8,77 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,40 (1H, breites s), 7,31-7,17 (7H, m), 6,98 (2H, d) 5,86 (1H, d), 4,54 (1H, breites s), 4,13 (21H, m), 3,74 (4H, m), 3,12 (4H, m), 3,01 (1H, dd), 2,89 (1H, m).

Beispiel 8

N~[2~-2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]-N~1~-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid

(i) N-(tert.-Butoxycarbonyl)-N-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid

[0048] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (i) aus N-Butoxycarbonyl-beta-cyclohexyl-L-alanin (5,0 g) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (1,71 g) dargestellt. Ausbeute 4,09 g.

MS: APCI(+ve) 210 (M-Boc+H)

(ii) N~1~- (Cyanomethyl)-3-cyclohexyl-N~2~- (2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-alaninamid

[0049] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufen (ii) und (iii) aus dem Produkt von Stufe (i) (4,09 g) dargestellt. Ausbeute 1,00 g.

MS: APCI(+ve) 306 (M+1)

(iii) N~2~-2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]-N~1~-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid

[0050] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (iv) aus dem Produkt von Stufe (ii) (0,2 g) dargestellt. Ausbeute 0,05 g.

MS: APCI(+ve) 393 (M+1)

NMR: δ (DMSO) 8,48 (1H, breites s), 7,64 (1H, d), 7,31-7,24 (4H, m), 7,17 (1H, m), 7,09 (1H, breites s), 6,93 (1H, breites s), 5,81 (1H, d), 4,47-4,36 (3H, m), 4,04 (2H, d), 1,75-1,47 (7H, m), 1,31 (1H, m), 1,19-1,09 (3H, m), 0,86 (2H, m)

Beispiel 9

N~2~-2-(Benzyl(methyl)amino)pyrimidin-4-yl]-N~1~-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid

[0051] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (iv) aus dem Produkt von Beispiel 8 Stufe (ii) (0,2 g) und N-Benzylmethylamin (0,43 ml) dargestellt. Ausbeute 0,13 g.

MS: APCI(+ve) 407 (M+1)

NMR: δ (DMSO) 8,57 (1H, breites s), 7,73 (1H, d), 7,31-7,27 (2H, m), 7,23-7,19 (4H, m), 5,85 (1H, d), 4,80 (2H, m), 4,42 (1H, breites s), 4,02 (2H, m), 2,95 (3H, s), 1,69-1,44 (7H, m), 1,35 (1H, m), 1,24-1,07 (3H, m), 0,92-0,81 (2H, m).

Beispiel 10

N~2~-2-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-N~1~-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid

[0052] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (iv) aus dem Produkt von Beispiel 8 Stufe (ii) (0,2 g) und 4-(4-Chlorphenyl)piperazin (0,66 g) dargestellt. Ausbeute 0,2 g.

MS: APCI(+ve) 482 (M+1)

NMR: δ (DMSO) 8,66 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,25 (3H, d), 6,98 (2H, d), 5,89 (1H, d), 4,35 (1H, breites s), 4,12 (2H, d), 3,75 (4H, m), 3,13 (4H, m), 1,73-1,46 (7H, m), 1,37 (1H, m), 1,24-1,07 (3H, m), 0,97-0,87 (2H, m).

Beispiel 11

N~1~- (Cyanomethyl)-N~2~- (4-morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-L-leucinamid

(i) N~2~- (tert.-Butoxycarbonyl)-N~1~-(cyanomethyl)-L-leucinamid

[0053] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 1 Stufe (i) mit Aminoacetonitrilhydrochlorid (2,22 g) und N-tert.-Butoxy-S-leucin (5 g) dargestellt.

MS: APCI(+ve) 270 (M+1)

(ii) N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(4-fluorpyrimidin-2-yl)-L-leucinamid und N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid

[0054] Die im Untertitel genannten Verbindungen wurden nach der Vorschrift von Beispiel 1 Stufen (ii) und (iii) aus dem Produkt von Stufe (i) (4,3 g) dargestellt.

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(4-fluorpyrimidin-2-yl)-L-leucinamid

[0055] Ausbeute 0,38 g
MS: APCI(+ve) 266 (M+1)

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid

[0056] Ausbeute 3,8 g
MS: APCI(+ve) 266 (M+1)

(iii) N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(4-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl)-L-leucinamid

[0057] Die Titelverbindung wurde gemäß der Vorschrift von Beispiel 1 Stufe (iv) unter Verwendung von N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(4-fluorpyrimidin-2-yl)-L-leucinamid dargestellt. Ausbeute 0,2 g

MS: APCI(+ve) 333 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 8,49-8,46 (1H, t), 7,83-7,81 (1H, d), 6,63 (1H, breites m), 6,06-6,04 (1H, d), 4,25-4,05 (3H, m), 3,63-3,47 (8H, m), 1,75-1,39 (3H, m), 0,90-0,84 (6H, m).

Beispiel 12

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid

[0058] Die Titelverbindung wurde nach der Vorschrift von Beispiel 1 Stufe (iv) aus N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid (Beispiel 11 Stufe (iii)) dargestellt. Ausbeute 0,17 g

MS: APCI(+ve) 333 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 8,64-8,60 (1H, t), 7,74-7,72 (1H, d), 7,24-7,23 (1H, d), 5,89-5,82 (1H, d), 4,31-4,08 (3H, m), 3,58 (8H, m), 1,72-1,39 (3H, m), 0,92-0,84 (6H, m).

[0059] Beispiele 13-34 wurden nach den Vorschriften von Beispiel 1 Stufe (iv) unter Verwendung von N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(2-fluorpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid (Beispiel 11 Stufe (iii)) und dem entsprechenden Amin dargestellt.

Beispiel 13

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-[2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 423 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 8,65-8,61 (1H, t), 7,73-7,14 (7H, m), 5,84-5,82 (1H, d), 5,00-4,39 (4H, m), 4,08-4,03 (2H, m), 3,20-3,12 (2H, m), 1,90-1,35 (7H, m), 0,92-0,85 (6H, m).

Beispiel 14

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-[methyl(pyridin-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 368 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 8,59-7,20 (7H, m), 5,89-5,87 (1H, d), 4,68 & 4,37 (3H, m), 4,08-4,02 (2H, m), 2,99 (3H, s), 1,68-1,35 (3H, m), 0,93-0,80 (6H, m).

Beispiel 15

N~2~-{2-[Benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl}-N~1~-(cyanomethyl)-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 367 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 8,57-8,54 (1H, t), 7,74 (1H, d), 7,31-7,18 (6H, m), 5,87-5,85 (1H, d), 4,82-4,00 (5H, m),

2,95 (3H, s), 1,71-1,40 (3H, m), 0,89-0,81 (6H, m).

Beispiel 16

N~2~-{2-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N~1~-(cyanomethyl)-L-leucinamid, Trifluoracetatsalz

MS: APCI(+ve) 442 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 9,02-9,01 (2H, m), 7,75-6,98 (5H, m), 6,24-6,22 (1H, d), 4,48-4,13 (3H, m), 3,82-3,55 (8H, m), 1,66-1,50 (3H, m), 0,95-0,88 (6H, m).

Beispiel 17

N~2~-{2-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N~1~-(cyanomethyl)-L-leucinamid, Bistrifluoracetatsalz

MS: APCI(+ve) 443 (M+1)

¹H-NMR: δ (DMSO) 9,03-9,01 (2H, m), 8,15-6,90 (2H, m), 8,15-6,90 (4H, m), 6,25-6,23 (1H, d), 4,49 (1H, m), 4,23-4,18 (2H, d), 3,80-3,66 (8H, m), 1,66-1,51 (3H, m), 0,95-0,88 (6H, m).

Beispiel 18

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-[methyl(thien-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 373 (M+1)

Beispiel 19

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(2-thiomorpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 349 (M+1)

Beispiel 20

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-(2-(4-phenylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 408 (M+1)

Beispiel 21

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-[2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 361 (M+1)

Beispiel 22

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 347 (M+1)

Beispiel 23

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 347 (M+1)

Beispiel 24

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 426 (M+1)

Beispiel 25

N~2~-{2-[3-(Aminocarbonyl)piperidin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N~1~-(cyanomethyl)-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 374 (M+1)

Beispiel 26

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-methyl(2-pyridin-2-ylethyl)amino}pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 382 (M+1)

Beispiel 27

N~2~-{2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl}-N~1~-(cyanomethyl)-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 421 (M+1)

Beispiel 28

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 409 (M+1)

Beispiel 29

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-(4-phenylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 407 (M+1)

Beispiel 30

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 375 (M+1)

Beispiel 31

N~2~-{2-[4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-N~1~-(cyanomethyl)-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 442/4 (M+1)

Beispiel 32

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 423 (M+1)

Beispiel 33

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-(3-phenylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 393 (M+1)

Beispiel 34

N~1~-(Cyanomethyl)-N~2~-{2-{methyl[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]amino}pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid

MS: APCI(+ve) 372 (M+1)

Messung der Cathepsin-S-Aktivität

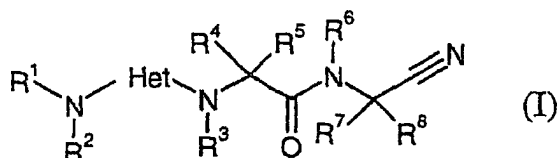
[0060] Zur Messung der Inhibierung der durch Cathepsin S vermittelten Spaltung des synthetischen Peptids Z-Val-Val-Arg-AMC durch die Testverbindungen wurde die QFRET-Technologie (Quenched Fluorescent Resonance Energy Transfer) angewendet. Die Verbindungen wurden jeweils zweimal bei fünf Konzentrationen getestet, und die plC_{50} -Werte wurden festgehalten.

[0061] Synthetisches Substrat (20 μ M [Endkonzentration] Z-Val-Val-Arg-AMC in Phosphatpuffer) wurde in eine schwarze Optiplatte mit 96 Vertiefungen gegeben. Die Assayplatten wurden auf einem SpectraMax Gemini-Gerät bei 355 nM Anregung und 460 nM Emission zur Bestimmung der Autofluoreszenz der Verbindungen vorgemessen. 250 pM [Endkonzentration] rHuman Cathepsin S in Phosphatpuffer wurde zugesetzt, und es wurde 2 h bei Raumtemperatur auf dem SpectraMax Gemini inkubiert, wobei alle 20 min bei 355 nM Anregung und 460 nM Emission abgelesen wurde.

[0062] Mit der "Activity Based template" (5PTB-8) wurden die bezüglich der Autofluoreszenz korrigierten Daten zur Berechnung der prozentualen Inhibierung für die jeweiligen Verbindungskonzentrationen mit den entsprechenden Plattenkontrollen verwendet. Mit diesen Daten wurden Inhibierungskurven konstruiert, und der plC_{50} wurde mittels nicht-linearer Regression über ein logistisches Modell mit 4 Parametern abgeschätzt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



in denen

R^1 unabhängig für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl steht;

R^2 unabhängig für Aryl, Heteroaryl oder eine Gruppe C_{1-6} -Alkyl- R^9 , $CO(C_{1-6}$ -Alkyl) R^9 oder $SO_2(C_{1-6}$ -Alkyl) R^9 steht; wobei R^9 für Aryl oder Heteroaryl steht;

oder R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7gliedrigen gesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls eine Carbonylgruppe oder ein O-, S- oder N-Atom enthält und gegebenenfalls durch ein oder mehrere C_{1-6} -Alkyl, Amino, Hydroxy, CO_2 - C_{1-6} -Alkyl, CO - C_{1-6} -Alkyl, Halogen, C_{1-6} -Alkylhydroxy, $NR^{10}R^{11}$, wobei R^{10} und R^{11} unabhängig für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls eine weitere O-, S- oder NR^1 -Gruppe enthält, C_{1-6} -Alkyl- $NR^{12}R^{13}$, wobei R^{12} und R^{13} unabhängig für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen, $CONR^{12}R^{13}$ substituiert ist, oder gegebenenfalls durch C_{1-6} -Alkyl- R^9 , Aryl, Phenoxy, CO -Aryl, CO -Heteroaryl oder eine Heteroarylgruppe substituiert ist, wobei die sechs letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, $CONR^{12}R^{13}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, SO_2R^{12} , Trifluormethyl, $NHSO_2R^{12}$, $NHCOR^{12}$, Ethylendioxy, Methylendioxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl- $NR^{10}R^{11}$, SR^{12} oder $NR^{10}R^{11}$ substituiert sind;

Het für einen aus Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin und Triazin ausgewählten Heteroarylring steht und gegebenenfalls durch Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, $CONR^{12}R^{13}$, SO_2NR^{12} , Trifluormethyl, $NHSO_2R^{12}$, $NHCOR^{12}$, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, SR^{12} oder $NR^{10}R^{11}$ substituiert ist;

R^3 unabhängig für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl steht;

R^4 unabhängig für Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl- C_{1-5} -alkyl oder Heteroaryl- C_{1-5} -alkyl steht, wobei die drei letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogen, Amino, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, SR^{12} oder $NR^{10}R^{11}$ substituiert sind;

R^5 unabhängig für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl steht;

R^6 unabhängig für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl steht;

R^7 unabhängig für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl steht;

R^8 unabhängig für Wasserstoff, Aryl, Heteroaryl oder C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Aryl, Heteroaryl, Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, $CONR^{12}R^{13}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, SO_2R^{12} , $NHSO_2R^{12}$, $NHCOR^{12}$, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-6} -Alkoxy, SR^{12} oder $NR^{10}R^{11}$, steht;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in denen R^1 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht und R^2 für CH_2R^9 oder $CH_2CH_2R^9$ steht, wobei R^9 für Phenyl oder einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring mit einem oder zwei

Heteroatomen und gegebenenfalls substituiert durch C₁₋₆-Alkyl steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in denen R¹ und R² einen Piperidin-, Piperazin-, Pyrrolidin-, Morphin- oder Thiomorpholinring bilden, der gegebenenfalls durch CH₂OH, CH₂CH₂OH, Hydroxy, CONH₂, Phenyl, Phenoxy, C(O)-Furyl substituiert ist, wobei die drei letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, substituiert sind.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen R³ für Wasserstoff steht.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R⁴ für Wasserstoff steht.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R⁵ für Wasserstoff oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy, steht.

7. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

N-1-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-2-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid
 N-1-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-2-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid,
 N-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-N-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-phenylalaninamid
 N-1-[Cyano(2-methoxyphenyl)methyl]-3-cyclohexyl-N-2-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-alaninamid
 N-[2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid
 N-{2-[Benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid
 N-{2-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-N-(cyanomethyl)-L-phenylalaninamid
 N-2-[2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid
 N-2-[2-(Benzyl(methyl)amino)pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid
 N-2-[2-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-3-cyclohexyl-L-alaninamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-(4-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-[methyl(pyridin-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-2-[2-(Benzyl(methyl)amino)pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-2-[2-[4-(4-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-2-[2-[4-(5-Chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-[methyl(thien-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-(2-thiomorpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-L-
 N-2-[2-[3-(Aminocarbonyl)piperidin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-[methyl(2-pyridin-2-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-2-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-phenylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-2-[2-[4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-N-1-(cyanomethyl)-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-[2-(3-phenylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-L-leucinamid
 N-1-(Cyanomethyl)-N-2-(2-{methyl[3-methylisoxazol-5-yl]methyl}amino)pyrimidin-4-yl)-L-leucinamid
 und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

8. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung in der Therapie.

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

Es folgt kein Blatt Zeichnungen