



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 18 037 T2 2006.01.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 140 939 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 18 037.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/29875**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 976 710.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/034605**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.02.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.01.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 487/04 (2006.01)**

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

164700 P 10.11.1999 US

(73) Patentinhaber:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DODD, H., John, Pittstown, US; HENRY, R., James,
Indianapolis, US; RUPERT, C., Kenneth, South
Orange, US**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE 2-ARYL-3-(HETEROARYL)-IMIDAZO[1,2-ALPHA]PYRIMIDINE UND IHREN VER-
WANDTEN ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN**

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

Bereich der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft eine Reihe von substituierten Imidazopyrimidinen und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten. Die Verbindungen der Erfindung inhibieren die Produktion einer Zahl von entzündlichen Cytokinen, insbesondere TNF- α und IL-1 β . Verbindungen dieser Erfindung sind bei der Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die durch p38 vermittelt werden, wie z.B. rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, septischer Schock, Osteoporose, Osteoarthritis, neurodegenerativen Erkrankungen und Aidszusammenhängenden Erkrankungen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die entzündlichen Cytokine TNF- α und IL-1 β spielen eine wichtige Rolle in einer Zahl von entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis (Dinarello et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 1991, 3: 941–8). Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung, die Millionen von Menschen beeinträchtigt und jedes Gelenk im menschlichen Körper treffen kann. Ihre Symptome reichen von leichten Schmerzen und Entzündung in betroffenen Gelenken, bis zu schweren und behindernden Schmerzen und Entzündung. Obwohl die Erkrankung hauptsächlich mit alternden Erwachsenen assoziiert ist, ist sie nicht auf Erwachsene begrenzt.

[0003] Die am meisten verbreitete Arthritistherapie umfaßt die Verwendung von nicht-steroidalen Anti-entzündlichen Wirkstoffen („NSAID's“) um die Symptome zu lindern. Jedoch, trotz der weit verbreiteten Verwendung von NSAID's können viele Individuen nicht die Dosen tolerieren, die erforderlich sind, um die Erkrankung über eine längere Zeitdauer hinweg zu behandeln. Zusätzlich behandeln NSAID's lediglich die Symptome der Erkrankung, ohne die zugrunde liegende Ursache zu beeinträchtigen. Andere Wirkstoffe, wie z.B. Methotrexat, D-Pencilamin, Goldsalze und Frednionen werden oft verwendet, wenn die Patienten versagen, auf NSAID's zu antworten. Diese Wirkstoffe weisen auch signifikante Toxizitäten auf und ihre Mechanismen der Wirkung verbleiben unbekannt.

[0004] Rezeptorantagonisten gegen IL-1 β und monoklonaler Antikörper gegen TNF- α wurden als die Symptome rheumatoider Arthritis in kleinen menschlichen klinischen Versuchen reduzierend gezeigt. Zusätzlich zu Protein basierter Therapie gibt es kleine Molekülagentien, die die Produktion dieser Cytokine inhibieren und eine Aktivität in tierischen Arthritismodellen gezeigt haben (Bohem et al., *J. Med. Chem.*, 1996, 39: 3929–37). Von diesen kleinen Molekül-Agenzien hat sich SB 203580 als effektiv bei der Verringerung der Produktion von TNF- α und IL-1 in LPS-stimulierten menschlichen Monozyten-Zelllinien erwiesen, mit IC₅₀ Werten von 50 bis 100 nM (Adams et al., WO 93/14081, 23. Juli 1993). Zusätzlich zu diesem in vitro Test inhibiert SB 203580 die Produktion der entzündlichen Cytokine in Ratten und Mäusen bei IC₅₀ Werten von 15 bis 25 mg/kg (Badger, et al., *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1996, 279: 1453–61). Obwohl menschliche Daten im Augenblick für SB 203580 nicht erhältlich sind haben monoklonale Antikörper gegen TNF- α als effektiv bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis erwiesen (Elliot et al., *Arthritis Rheum.* 1993, 36: 1681–90). Auf Grund von SB 203580's oraler Aktivität und Potential in Tiermodellen haben Forscher vorgeschlagen, daß eine Verbindung mit diesem Profil ein Potential als eine wirksame Behandlung für rheumatoide Arthritis aufweist (Badger et al., *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1996, 279: 1453–61). SB 203580 und andere kleine Molekül-Agenzien verringern die Produktion von entzündlichen Cytokinen durch inhibieren der Aktivität einer Serin/Threonin Kinase p38, die manchmal als CSBP bezeichnet wird, bei einem IC₅₀ von 200 nM (Griswold et al., *Pharm. Commun.*, 1996, 7: 323–9). Obwohl die genaue Rolle dieser Kinase unbekannt ist wurde sie sowohl mit der Produktion von TNF- α und den Signalantworten, die mit dem TNF- α Rezeptor assoziiert sind, in Zusammenhang gebracht.

[0005] WO 91/00092 beschreibt ein Verfahren zur Inhibierung der Produktion von Interleukin-1 durch Monozyten und/oder Makrophagen in Menschen durch die Verabreichung eines Diaryl-substituierten Imidazols, fusioniert an einem zweiten heterozyklischen Ring, der ein Stickstoff-Brückenkopfatom enthält, wobei der zweite Ring auch Schwefel, Sauerstoff oder ein weiteres Stickstoffatom enthalten kann und weitere Ungesättigtheiten enthalten kann.

[0006] WO 90/15534 und EP 0403251 beschreiben Behandlungen von Menschen, die von einer T-Zell viralen (TIV) Infektion betroffen sind, was die Verabreichung einer effektiven Menge eines Monokin-Aktivitäts-verringernenden Mittels umfaßt.

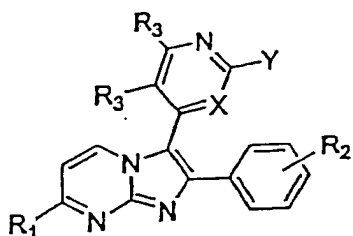
[0007] WO 91/19497 beschreibt eine Diaryl-substituierte Imidazolverbindung, die bei der dualen Inhibierung von 5-lipoxygenase Signalweg-vermittelten Erkrankungen und Cyclooxygenase Signalweg-vermittelnden Er-

krankungen brauchbar ist. Diese Verbindung wird an einen zweiten ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring fusioniert, der ein Stickstoff-Brückenkopfatom enthält, wobei der zweite 5-gliedrige Ring auch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom enthalten kann und der 6-gliedrige Ring auch ein weiteres Stickstoffatom enthalten kann.

[0008] Trotz dieser bekannten Verbindungen und Verfahren verbleibt ein Bedarf im Stand der Technik für verbesserte Verfahren der Verringerung der inflammatorischen Cytokin-Produktion durch Inhibieren von Serin/Threonin Kinase p38 Aktivität und für damit zusammenhängende Verfahren der Behandlung und Vorbeugung von Arthritis und anderen inflammatorischen Erkrankungen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Diese Erfindung stellt neue Verbindungen zur Verfügung, die die in vitro Aktivität von p38 im nanomolaren Bereich inhibieren, sowie Verfahren zur Herstellung derselben. Zusätzlich inhibieren die Verbindungen der vorliegenden Erfindung die in vitro Sekretion von TNF- α und IL-1 β im nanomolaren Bereich. Tiermodelle zeigen die Inhibierung von LPS-induzierter TNF- α Produktion. Als diese biologischen Aktivitäten durch in vitro und in vivo Tests gezeigt aufweisend, werden hier im folgenden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung beschrieben, wie in Formel I gezeigt:



Formel I

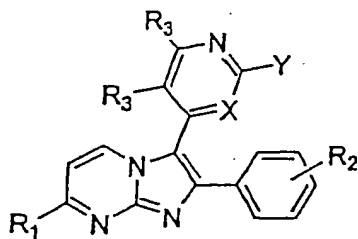
[0010] Diese Erfindung stellt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, umfassend die vorliegende Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, sowie damit zusammenhängende Syntheseverfahren.

[0011] Diese Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Behandlung eines Subjekts zur Verfügung, daß an einem Zustand leidet, dessen Linderung durch die Verringerung von entzündlichen Cytokinen vermittelt wird, deren Wirkungen zu dem Zustand beitragen, wobei das Verfahren ein Verabreichen an das Subjekt einer therapeutischen effektiven Dosis der vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung umfaßt.

[0012] Diese Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Inhibierung in einem Subjekt es Ausbruchs eines Zustands zur Verfügung, dessen Linderung durch die Verringerung von entzündlichen Cytokinen vermittelt wird deren Wirkungen zu dem Zustand beitragen, wobei das Verfahren eine Verabreichen an das Subjekt einer prophylaktisch effektiven Dosis der vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung umfaßt.

Genauere Beschreibung der Erfindung

[0013] Diese Erfindung stellt eine Verbindung nach Formel I zur Verfügung



Formel I

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, worin

(a) R₁ ausgewählt ist aus NH₂, C₁₋₅-Alkylamino, diC₁₋₅-Alkylamino, Hydroxy, C₁₋₅-Alkoxy, Phenylmethylamino,

Heterocyclymethyl, C₁₋₅Alkylcarbonylamino und substituiertem Phenylcarbonylamino, worin das Phenylmethylamino und Heterocyclymethyl an seiner Phenylgruppe durch eines oder mehrere Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁₋₅Alkyl C₁₋₅Alkoxy, ArylC₁₋₃Alkylamino, R'R"NCH=N- und OR" substituiert sein kann, wobei R', R" und R"' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C₁₋₅Alkyl, Phenylmethyl, substituiertem Phenylmethyl, α-Alkyl-Phenylmethyl, substituiertem α-Alkyl-Phenylmethyl, Heterocyclymethyl und substituiertem Heterocyclymethyl; und

(b) Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, Heterocyclyl, OR₄, SR₄, NR₄ und NR₄R₅, worin

R₄ und R₅ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Heterocyclyl, C₃₋₅Carbocyclus, Phenyl, α-Alkyl-PhenylC₁₋₅Alkyl, geradekettigem oder verzweigtem Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit R, NR, N(R)₂, C₃₋₅Carbocyclus, Phenyl oder substituiertem Phenyl, worin (i) R H, Halogen, C₁₋₅Alkyl, Phenylmethyl, substituiertes Phenylmethyl, SO₂Ph, Pyridyl oder Pyridylmethyl ist; und (ii) das Phenyl, Heterocyclyl und α-Alkyl-PhenylC₁₋₅Alkyl durch eines oder mehrere Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁₋₅Alkyl, C₁₋₅Alkoxy, ArylC₁₋₃Alkylamino, Phenylmethyl, substituiertes Phenylmethyl, R'R"NCH=N- und OR"', wie in (a) hier definiert, substituiert sein kann; und

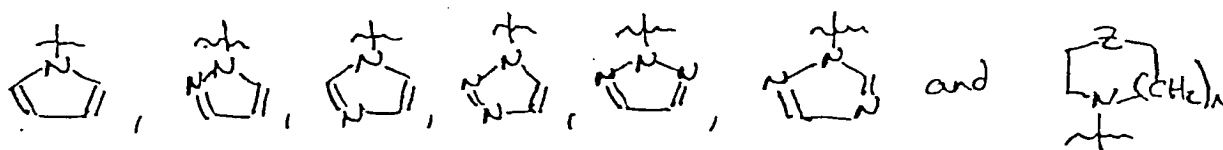
(c) R₂ ist eines bis fünf Mitglieder, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, -NCH₂PH, C₁₋₅Alkyl und C₁₋₅Alkoxy;

(d) R₃ ist H oder, zusammengenommen, ein aromatischer Ring; und

(e) X ist N oder CH.

[0014] In einer Ausführungsform der vorliegenden Verbindung ist R₁ NH₂. In einer anderen Ausführungsform ist R₂ ein Mitglied ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, -NCH₂PH und C₁₋₅Alkoxy. In noch einer Ausführungsform ist Y NR₄ und R₄ Phenylmethyl. In noch einer Ausführungsform ist X CH.

[0015] Wenn nicht anders angegeben betrifft der Ausdruck „Alkyl“ einen geradekettigen, verzweigten oder zyklischen Substituenten bestehend allein aus Kohlenstoff und H mit keiner Unsatigung. Der Ausdruck „Alkoxy“ betrifft O-Alkyl, worin Alkyl wie Supra definiert ist. Der Ausdruck „aromatischer Ring“ betrifft einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der ein 6-Elektron delokalisiertes pi Bindungssystem enthält, wie z.B. Phenyl, Furanyl und Pyrrolyl. Der Ausdruck „Aryl“ schließt mono und fusionierte aromatische Ring, wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Diphenyl, Fluorphenyl, Difluorphenyl, Benzyl, Benzoyloxyphenyl, Carboethoxyphenyl, Acetylphenyl, Ethoxyphenyl, Phenoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Carboxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Methoxyethylphenyl, Acetamidophenyl, Toly, Xyl, Dimethylcarbamyphenyl und ähnliches ein. Der Ausdruck „Halo“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Jod. Das Symbol „Ph“ betrifft Phenyl. Wobei das Heterocyclyl eine Gruppe ist, die unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Oxazoliny, Pyrrolyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Furanyl, Indolyl, Benzofuranyl, Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Benzimidazolyl, Der Ausdruck „Heterocyclyl“, „Heterocyclus“ oder „heterocyclischer Rest“ stellt Pyridin, Pyrimidin, Oxazolin, Pyrrol, Imidazol, Morpholin, Furan, Indol, Benzofuran, Pyrazol, Pyrrolidin, Piperidin und Benzimidazol dar und schließt für Y auch



ein, worin Z -CH₂-, -O₂S-, -O-, -N(R)-, -OS- oder S ist; R ist H, Halogen, C₁₋₅Alkyl, Phenylmethyl, substituiertes Phenylmethyl, SO₂Ph, Pyridyl oder Pyridylmethyl; und n ist 0-5.

[0016] Substituiertes Heterocyclymethyl und substituiertes Phenylmethyl weisen Substituenten auf, wie z.B. Halogen, C₁₋₅Alkyl, C₁₋₅Alkoxy, ArylC₁₋₃Alkylamino, R'R"NCH=N- und OR" worin R', R" und R"' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C₁₋₅Alkyl, Phenylmethyl, substituiertes Phenylmethyl, α-Alkyl-Phenylmethyl und substituiertes α-Alkyl-Phenylmethyl, Heterocyclymethyl und substituiertes Heterocyclymethyl.

[0017] Der Ausdruck „FCS“ stelle fötales Kälberserum dar, „TCA“ stellt Trichloressigsäure dar und „RPMI“ stellt das Medium aus dem Rowell Park Memorial Inst. (Sigma cat # R0833) dar. „Unabhängig“ bedeutet, dass, wenn es mehr als einen Substituenten gibt, die Substituenten unterschiedlich sein können. „DME“ betrifft Ethylenglycoldimethyl. Der Ausdruck „NaHMDS“ betrifft Natriumhexamethyldisilazid.

[0018] Der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptables Salz“ bezeichnet Salze der freien Base, die die gewünschte pharmakologische Aktivität der freien Base besitzen und weder biologisch noch auf andere Weise nicht wünschenswert sind. Diese Salze können von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitet sein.

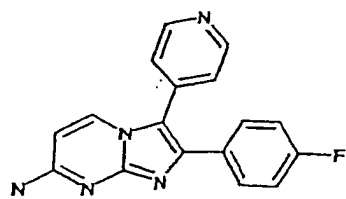
Beispiele von anorganischen Säuren sind Hydrochlorsäure, Hydrobromsäure, Hydrojodsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Beispiele von organischen Säuren sind Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Succininsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Tartarsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Oxalsäure, Paminsäure, Sacharinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, P-Toluolsulfonsäure, Methylsulfonsäure, Salicylsäure, Hydroethansulfonsäure, Benzensulfonsäure, 2-Naftalinsulfonsäure, P-Toluolsulfonsäure, Cyclohexansulfaminsäure und ähnliches.

[0019] Wo die Verbindungen gemäß dieser Erfindung eine oder mehrere stereogene Zentren aufweisen soll es verstanden werden, daß alle möglichen optischen Isomere, Antipoden, Enantiomere und Diastereomere, die sich aus weiteren stereogenen Zentren ergeben, die in optischen Antipoden, Racematen und racemischen Gemischen davon existieren können, auch Teil dieser Erfindung sind. Die Antipoden können durch Verfahren, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind getrennt werden, wie z.B. fraktionelle Rekrystallisierung von diastereomeren Salzen von Enantiomer reinen Säuren. Alternativ, können die Antipoden durch Chromatographie in einer PirkI-Typsäule aufgetrennt werden.

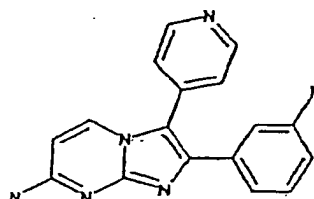
[0020] Die folgenden Verbindungen sind für die vorliegende Erfindung beispielhaft:

Verbindung 1:

2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyrimidinyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 1



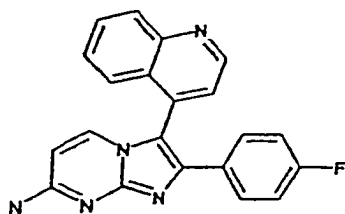
Verbindung 2

Verbindung 2:

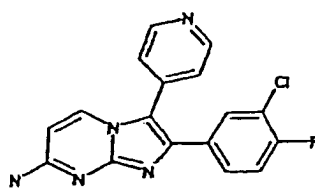
2-(3-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Verbindung 3:

2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-chinolinyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 3



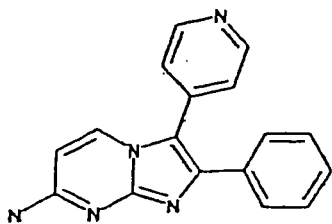
Verbindung 4

Verbindung 4:

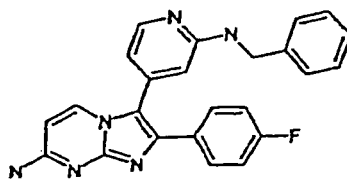
2-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Referenzverbindung 5:

2-Phenyl-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Referenzverbindung 5



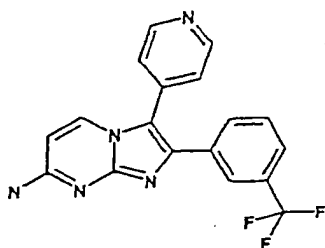
Verbindung 6

Verbindung 6:

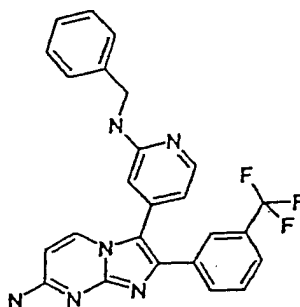
2-(4-Fluorphenyl)-3-[2-[phenylmethyl]amino]-4-pyridinyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Verbindung 7:

3-(4-Pyridinyl)-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 7



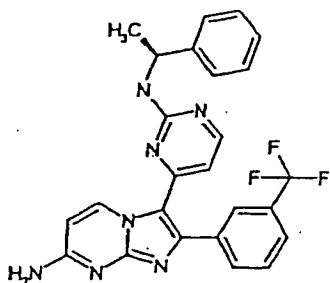
Verbindung 8

Verbindung 8:

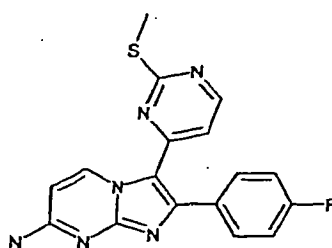
3-[2-[(Phenylmethyl)amino]-4-pyridinyl]-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Verbindung 9:

3-[2-[[[(1S)-1-Phenylethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 9



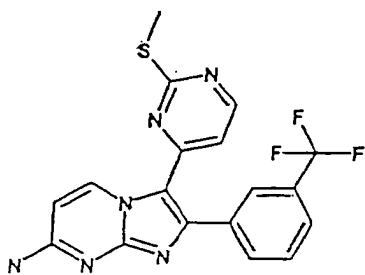
Verbindung 10

Verbindung 10:

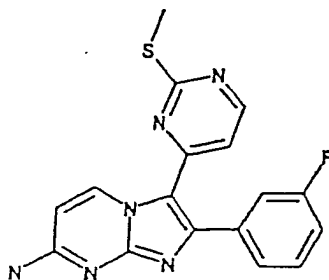
2-(4-Fluorphenyl)-3-[2-(methylthio)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Verbindung 11:

3-[2-(Methylthio)-4-pyrimidinyl]-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 11



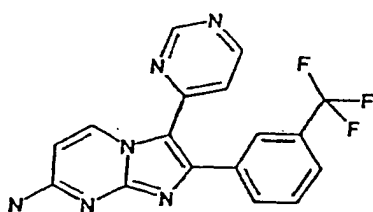
Verbindung 12

Verbindung 12:

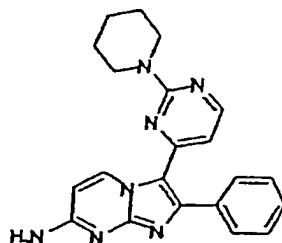
2-(3-Fluorphenyl)-3-[2-(methylthio)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Verbindung 13:

3-(4-Pyrimidinyl)-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 13



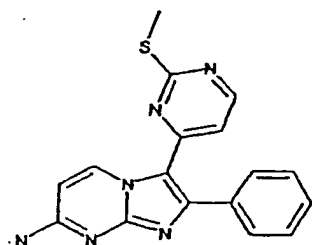
Verbindung 14

Verbindung 14:

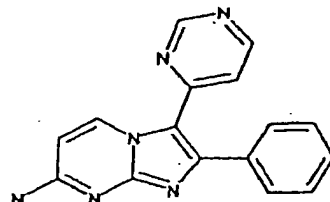
2-Phenyl-3-[2-(1-piperidiny)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Verbindung 15:

3-[2-(Methylthio)-4-pyrimidinyl]-2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 15



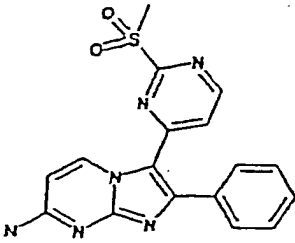
Verbindung 16

Referenzverbindung 16:

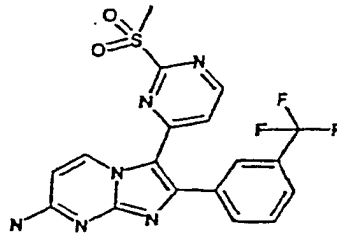
2-Phenyl-3-(4-pyrimidinyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Referenzverbindung 17:

3-[2-(Methylsulfonyl)-4-pyrimidinyl]-2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Referenzverbindung 17



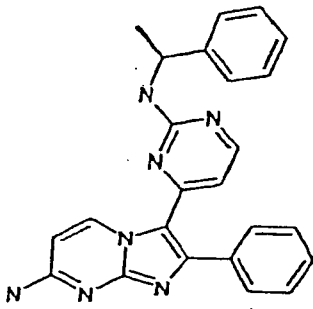
Verbindung 18

Verbindung 18:

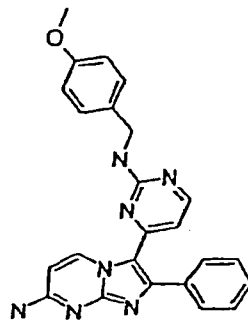
3-[2-(Methylsulfonyl)-4-pyrimidinyl]-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Referenzverbindung 19:

2-Phenyl-3-[2-[[[(1S)-1-phenylethyl]amino]-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Referenzverbindung 19



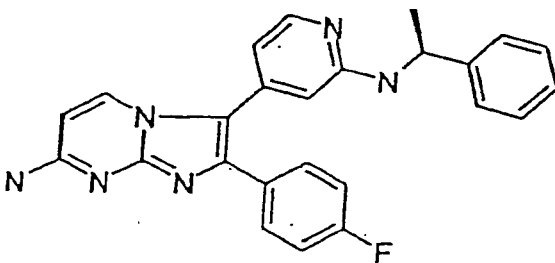
Referenzverbindung 20

Referenzverbindung 20:

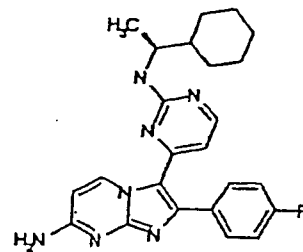
3-[[[(4-Methoxyphenyl)methyl]amino]-4-pyridinyl]-2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Verbindung 21:

2-(4-Fluorphenyl)-3-[3-[[[(1S)-1-phenylethyl]amino]-4-pyridinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 21



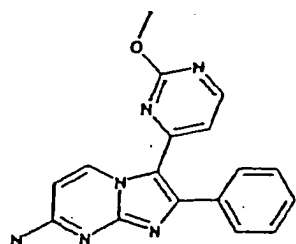
Verbindung 22

Verbindung 22:

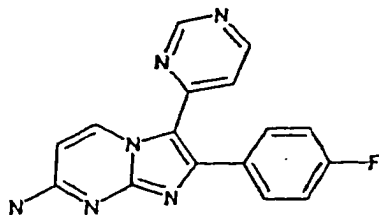
3-[2-[[[(1S)-1-Cyclohexylethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Referenzverbindung 23:

3-(2-Methoxy-4-pyrimidinyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Referenzverbindung 23



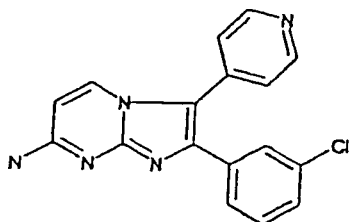
Verbindung 24

Verbindung 24:

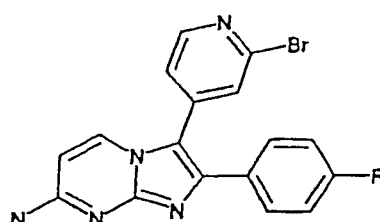
2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

Verbindung 25:

2-(3-Chlorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;



Verbindung 25



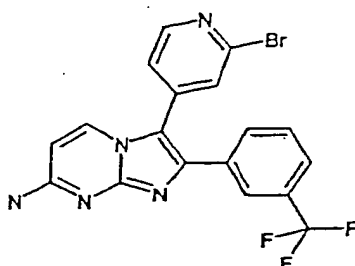
Verbindung 26

Verbindung 26:

3-(2-Brom-4-pyridinyl)-2-(4-fluorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin; und

Verbindung 27:

3-(2-Brom-4-pyridinyl)-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin.



[0021] Diese Erfindung stellt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, umfassend die vorliegende Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

[0022] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindung der vorliegenden Erfindung als den aktiven Inhaltstoff in engem Gemisch mit einem pharmazeutischen Träger enthalten können gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Techniken präpariert werden. Der Träger kann eine große Vielzahl von Formen annehmen, in Abhängigkeit von der zur Verabreichung gewünschten Form der Präparation, wie z.B. topische Verabreichung und systemische Verabreichung einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf, intravenöse Infusion, oral, nasal oder parenteral. Bei der Präparation der Zusammensetzungen in oraler Dosierungsform kann jeder

der gewöhnlichen pharmazeutischen Träger verwendet werden, wie z.B. Wasser, Glycerin, Glycole, Öle, Alkohole, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Sirup und Ähnliches im Fall von oralen flüssigen Präparationen (z.B. Suspensionen, Elixiere und Lösungen); oder Träger wie z.B. Stärken, Zucker, Methylzellulose, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Mannitol und Ähnliches im Fall von festen oralen Präparationen (z.B. Pulvern, Kapseln und Tabletten). Alle Hilfsstoffe können wie erforderlich mit Sprengmitteln, Verdünnungsmitteln, Granulierungsmitteln, Gleitmitteln, Bindemitteln und Ähnliches unter der Verwendung von herkömmlichen Techniken, die dem Fachmann im Stand der Technik der Präparierung von Dosierungsformen bekannt sind, verwendet werden.

[0023] Die bevorzugte Route der Verabreichung ist die orale Verabreichung. Auf Grund seiner einfachen Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln eine vorteilhafte orale Dosierungseinheitsform dar, wobei in diesem Falle offensichtlich erste pharmazeutische Träger verwendet werden. Falls gewünscht können Tabletten Zucker-beschichtet oder enterisch-beschichtet durch Standardtechniken werden. Für Parenteralien wird der Träger üblicher Weise steriles Wasser umfassen, obwohl andere Inhaltsstoffe, z.B. um bei der Löslichkeit zu helfen oder für Konservierungszwecke, eingeschlossen werden können. Injizierbare Suspensionen können auch hergestellt werden, wobei in diesem Fall geeignete flüssige Träger, Stillmittel und Ähnliches verwendet werden können.

[0024] Wie in dieser Erfindung verwendet betrifft der Ausdruck „Cytokin“ die Proteine TNF- α und IL-1 β . Cytokin-verwandte Erkrankungen sind Erkrankungen von Menschen und anderen Säugern wobei die Überproduktion von Cytokinen die Symptome der Erkrankung verursacht. Die Überproduktion der Cytokine TNF- α und IL-1 β wurde mit einer Zahl von Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.

[0025] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung inhibieren die Produktion von TNF- α und IL-1 β . Daher stellt diese Erfindung weiterhin ein Verfahren zur Behandlung eines Subjekts zur Verfügung, das an einem Zustand leidet, dessen Linderung durch die Reduktion von entzündlichen Cytokinen vermittelt wird, deren Wirkungen zu dem Zustand beitragen, wobei das Verfahren verabreichen an das Subjekt einer therapeutische effektiven Dosis der vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung umfaßt. Wie hier verwendet schließt der Ausdruck „Subjekt“ ohne Begrenzung jedes Tier oder künstlich modifiziertes Tier ein. In der bevorzugten Ausführungsform ist das Subjekt ein Mensch.

[0026] Die Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Inhibierung mit einem Subjekt des Ausspruchs eines Zustands zur Verfügung, dessen Veränderung durch die Verringerung von entzündlichen Cytokinen vermittelt wird, deren Wirkungen zu dem Zustand beitragen, wobei das Verfahren ein Verabreichen und das Subjekt einer prophylaktisch effektiven Dosis der vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung umfaßt.

[0027] In einer Ausführungsform ist der Zustand ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Arthritis, inflammatorischer Darmerkrankung, septischem Schock, Osteoporose, Osteoarthritis, neuropathischen Schmerzen, HIV Replikation, HIV Demenz, viraler Myokarditis, Insulin-abhängiger Diabetes, nicht-Insulin-abhängiger Diabetes, periodontaler Erkrankung, Restenose, Alopecia Areata, T-Zell Depletion in HIV Infektion oder AIDS, Psoriasis, akuter Pankreatitis, Allograft Abstoßung, allergischer Entzündung in der Lunge, Arteriosklerose, multipler Sklerose, Kachexie, Alzheimer-Erkrankung, Schlaganfall, Morbus Crohn, Ischämie, kongestivem Herzversagen, pulmonarer Fibrose, Hepatitis, Glioblastom, Guillain-Barre Syndrom oder systemischem Lupus Erythematodes. In der bevorzugten Ausführungsform ist der Zustand rheumatoide Arthritis.

[0028] Wie hier verwendet, bedeutet „Behandeln“ einer Erkrankung eine Beseitigung oder auf andere Weise Linderung der Ursache und/oder Effekte davon. „Inhibieren“ des Ausbruchs einer Erkrankung bedeutet vorbeugen, verzögern oder verringern der Wahrscheinlichkeit eines solchen Ausbruchs. Ähnlich sind „therapeutisch effektive“ und „prophylaktisch effektive“ Dosierungen Dosierungen, die jeweils die Behandlung und Inhibierung einer Erkrankung erlauben. Verfahren sind im Stand der Technik bekannt, zur Bestimmung von therapeutisch und prophylaktisch effektiven Dosen, für die vorliegende pharmazeutische Zusammensetzung. Die effektive Dosis zur Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung an einem Menschen kann z.B. mathematisch aus den Ergebnissen von vier Studien bestimmt werden.

[0029] In einer Ausführungsform reichen orale Dosierungen der vorliegenden Verbindungen von ungefähr 0,05 bis ungefähr 100 mg/kg täglich. In einer anderen Ausführungsform reichen orale Dosen von ungefähr 0,05 bis 50 mg/kg täglich und in einer weiteren Ausführungsform von ungefähr 0,05 bis ungefähr 20 mg/kg täglich. Infusionsdosen können z.B. von ungefähr 1,0 bis $1,0 \times 10^4$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$ der vorliegenden Erfindung reichen, gemischt mit einem pharmazeutischen Träger über eine Zeitdauer, die von mehreren Minuten bis mehrere Tage reicht. Für die topische Verabreichung kann die vorliegende Verbindung mit einem pharmazeutischen Träger

bei einer Konzentration von z.B. ungefähr 0,1 bis ungefähr 10% von Wirkstoff zu Vehikel gemischt werden.

[0030] Zuletzt stellt diese Erfindung Verfahren zur Herstellung der folgenden Erfindung zur Verfügung. Diese Verbindungen können wie unten gezeigt aus leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien und/oder Zwischenprodukten präpariert werden, wobei Verfahren die gut im Stand der Technik bekannt sind befolgt werden.

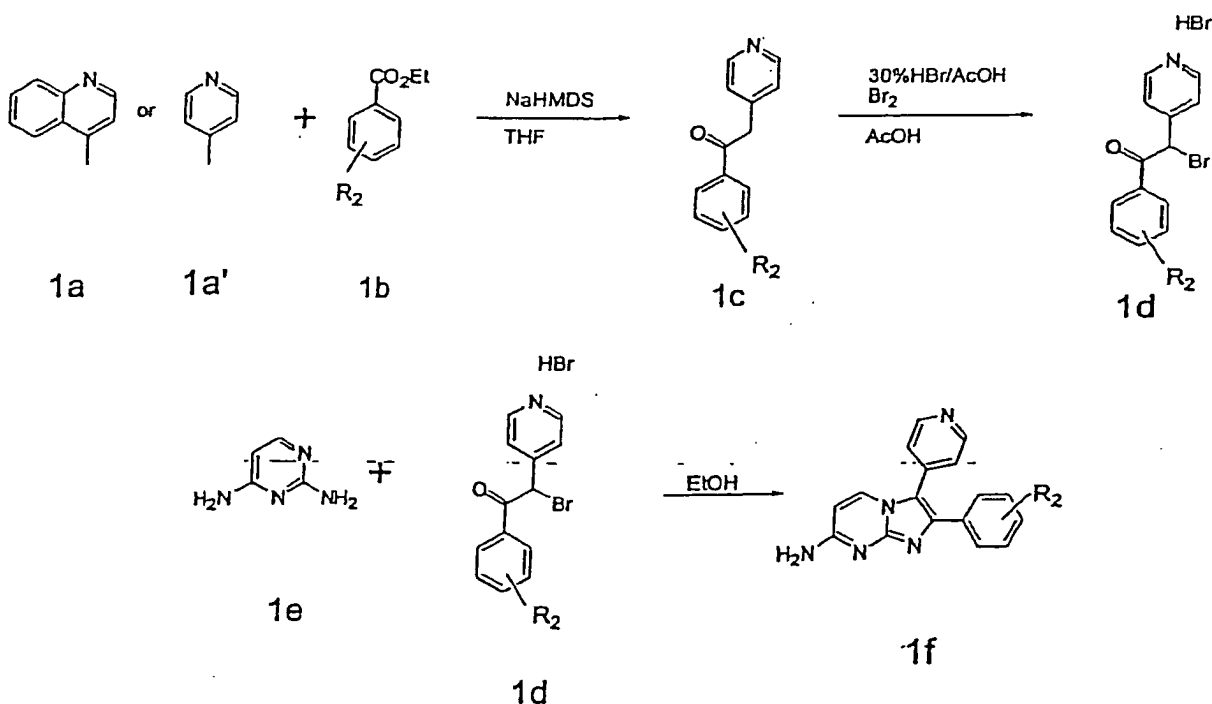
[0031] Diese Erfindung wird besser unter Bezug auf die Experimenten Details verstanden werden, die folgen, jedoch wird der Fachmann im Stand der Technik leicht erkennen können, daß diese lediglich für die Erfindung verdeutlichend sind, wie genauer in den Ansprüchen beschrieben wird, die daran anschließend folgen. Zusätzlich werden verschiedene Publikationen innerhalb dieser Anmeldung zitiert. Die Offenbarung dieser Publikationen ist hiermit durch Bezugnahme in dieser Anmeldung aufgenommen, um genauer den Stand der Technik zu beschreiben, zu dem diese Erfindung beiträgt.

Experimentelle Details

A. Schemata und Synthesen

[0032] Verbindungen der Formel I in denen R_1 NH_2 ist und R_3 und Y H sind, können durch Schema I hergestellt werden. Eine Ausgangsverbindung des Typs 1a, wie zum Beispiel 4-Methylpyridin oder 4-methylchinolin kann mit einem Benzoeester von Typ 1b und zwei Äquivalenten einer geeigneten behinderten Base, wie zum Beispiel Natriumhexamethyldisilazid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel THF, bei Raumtemperatur gerührt werden, um das Enolat von 1c zu ergeben, das dann zu Typ 1d bromiert wird. Ein Zwischenprodukt von Typ 1d kann weiter mit 2,6-Diaminopyridin reagiert werden, um eine Verbindungen der Formel I zu ergeben, worin R_1 NH_2 ist und Y H ist.

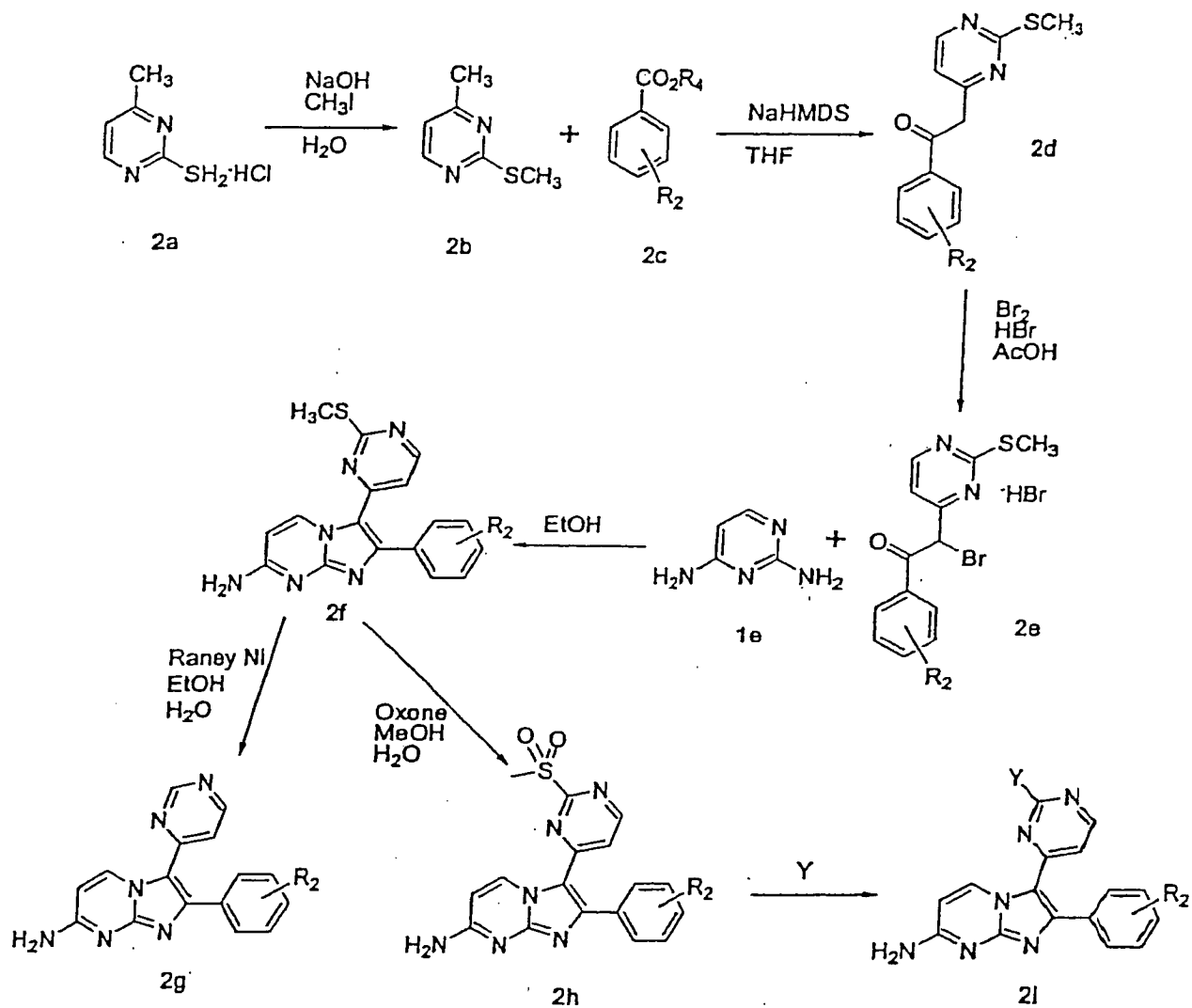
Schema I



[0033] Obwohl das dargestellte Verfahren eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R_1 NH_2 ist, X CH ist und Y H ist, kann dieses Schema auch verwendet werden, um andere Verbindungen der Erfindung herzustellen.

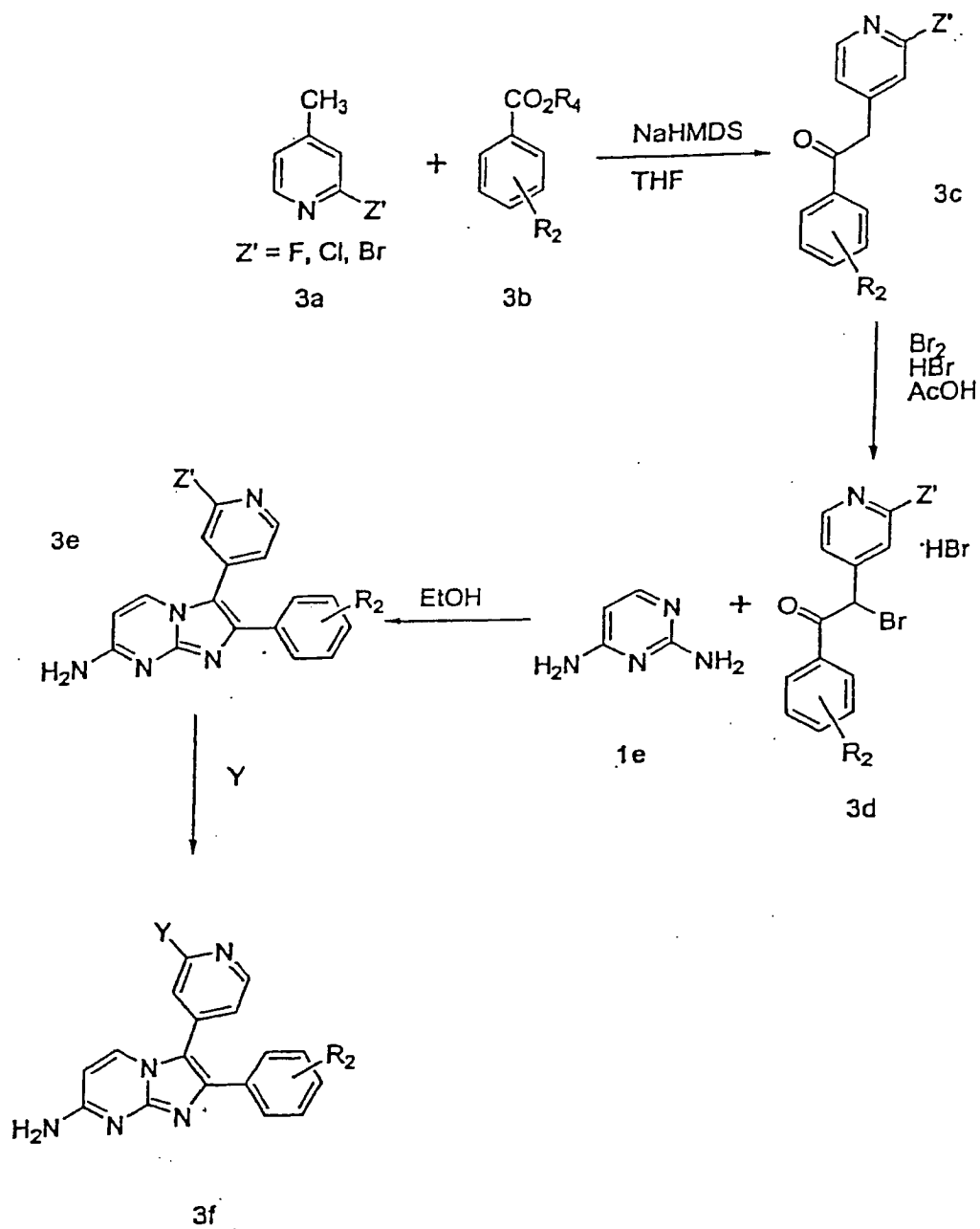
[0034] Schema II zeigt, wie Verbindungen der Formel I gemacht werden, worin X N ist und Y, R_2 und R_3 wie hier oben definiert sind.

Schema II



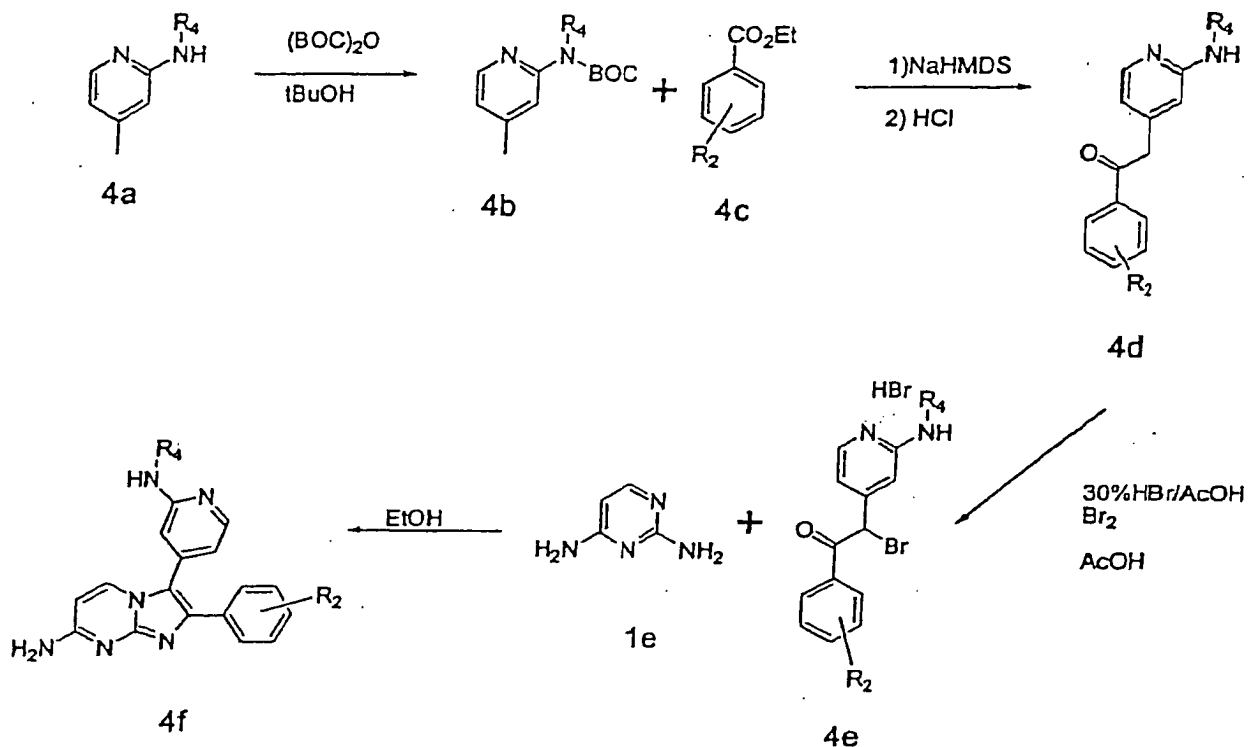
[0035] Schema III zeigt, wie Verbindungen der Formel I gemacht werden, worin X CH ist, Z' F, Cl oder Br ist und Y, R₂ und R₃ wie hier oben definiert sind.

Schema III



[0036] Schema IV zeigt, wie Verbindungen der Formel I gemacht werden, worin X CH ist, Y ist NR_4 und R_4 wie hier oben definiert ist.

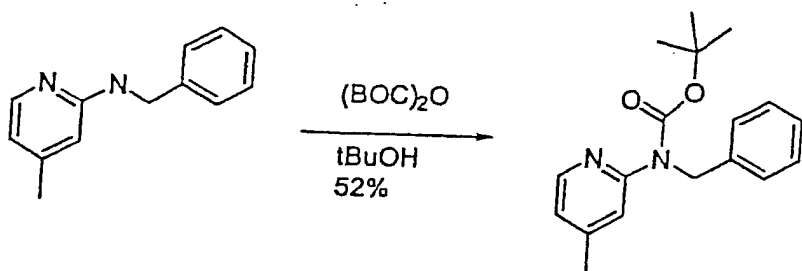
Schema IV



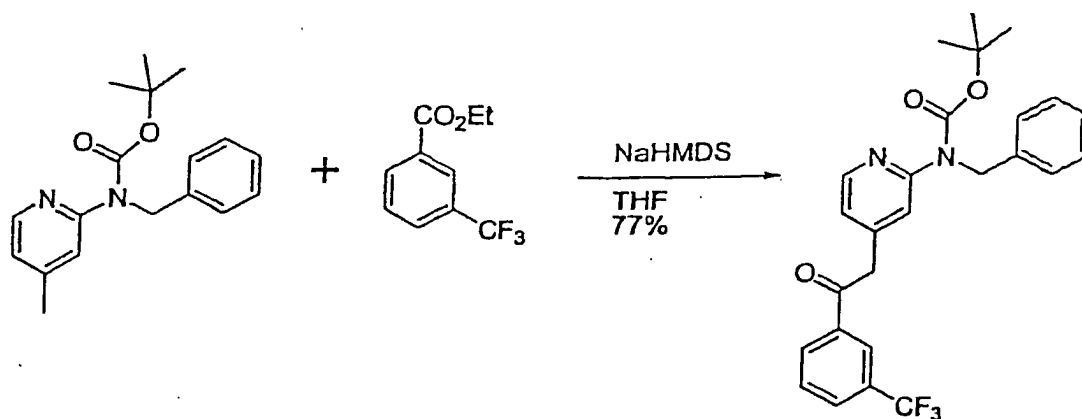
[0037] Die folgenden Beispiele beschreiben in genaueren Einzelheiten die chemische Synthese von repräsentativen Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Die übrigen hier beschriebenen Verbindungen können ähnlich in Übereinstimmung mit einem oder mehreren dieser verfahren hergestellt werden. Kein Versuch wurde unternommen, die Ausbeuten zu maximieren, die in diesen Versuchen erhalten wurden und es wäre dem Fachmann im Stand der Technik klar, dass Variationen der Reaktionszeiten, Temperaturen, Lösungsmitteln und/oder Reagenzien solche Ausbeuten erhöhen könnten.

Beispiel 1

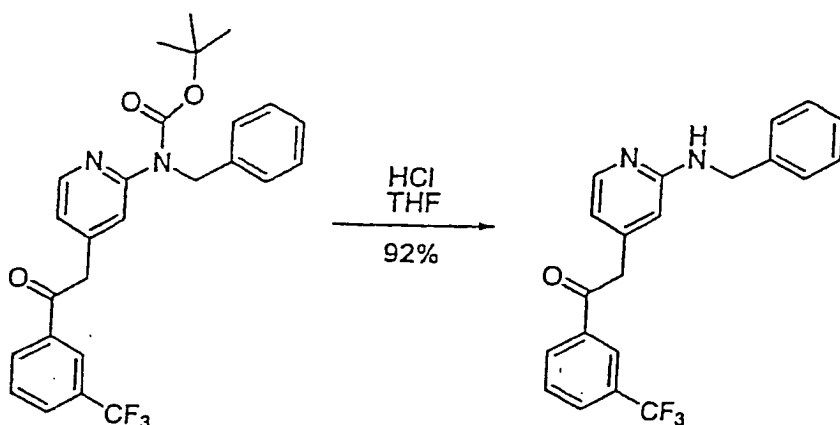
Imidzo[1,2-a]pyrimidin-7-amin, 3-[2-[(phenylmethyl)amino]-4-pyridinyl]-2-[(trifluoromethyl)phenyl]



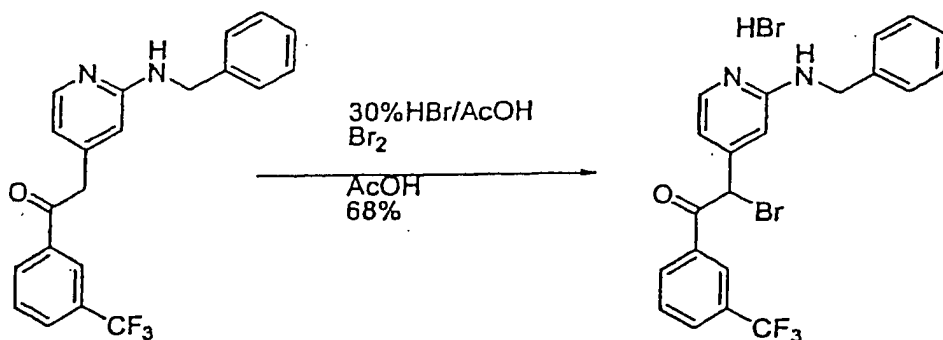
[0038] 6,59 g (31,18 mmol) an di-t-Butyldicarbonat wurden zu 5,44 g (27,44 mmol) an 2-Benzylamino-4-methylpyridin in 40 ml t-Butanol hinzugefügt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde mit Hexan trituriert und filtriert. Das Filtrat wurde in vacuo konzentriert, um 4,25 g des geschützten Amins zu ergeben. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,10 (2H, s), 2,31 (3H, s), 1,38 (9H, s).



[0039] 61 ml (61 mmol) von 1,0 M Natrium bis(Trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran wurden tropfenweise zu einer Lösung von 8,97 g (30,07 mmol) des N-Boc-2-benzylamino-4-methylpyridin und 6,58 g (30,07 mmol) Ethyl-3-trifluormethylbenzoat in 60 ml Tetrahydrofuran tropfenweise durch einen Additionstrichter unter Stickstoffatmosphäre hinzugefügt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gelöscht und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde in 300 ml Ethylacetat extrahiert und mit 2 × 200 ml Wasser, 1 × 100 ml Lauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert, um ein braunes Öl zu ergeben. Säulen-Chromatographie unter der Verwendung von 5:1 Hexan/Ethylacetat ergab 10,92 g Produkt als ein dickes gelbes Öl. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (1H, s), 5,11 (2H, s), 4,62 (2H, s), 1,33 (9H, s).

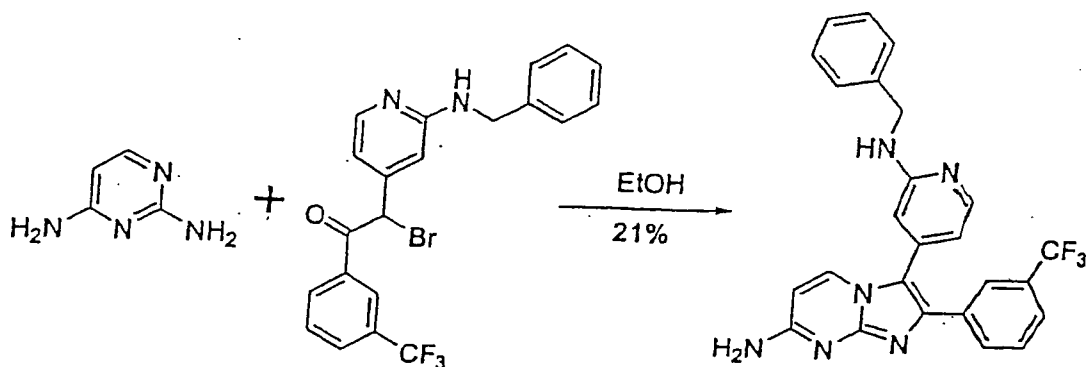


[0040] 10,92 g (23,21 mmol) des geschützten Amins wurden in 100 ml Tetrahydrofuran enthaltend 20 ml einer 6 M HCl Lösung für 1 Stunde Reflux-behandelt, abgekühlt, verdünnt mit 220 ml Wasser und in 2 × 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Lagen wurden abgetrennt, kombiniert, mit 200 ml Wasser, 2 × 100 ml Lauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert, um 7,91 g eines viskosen roten Öls zu ergeben. $\text{MH}^+ = 371$.



[0041] 1,30 ml (6,61 mmol) von 30% Hydrogenbromid in Essigsäure wurden zu 2,33 g (6,29 mmol) des Ketons in 10 ml Eisessig hinzugefügt. Eine Lösung von 0,35 ml (6,79 mmol) von Brom in 1,65 ml Eisessig wurde tropfenweise hinzugefügt und die Reaktion für eine Stunde auf 60°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ether verdünnt. Der sich bildende ölige Rückstand wurde mit Ether gewaschen, um 2,27 g (4,28 mmol)

des rohen Bromids zu ergeben. $MH^+ = 450$.



Verbindung 8

[0042] Eine Lösung von 1,89 g (17,13 mmol) von 2,4-Diaminopyrimidin in 20 ml Ethanol wurde auf 80°C erhitzt. Eine Lösung von 2,27 g (4,28 mmol) des rohen Bromids in 50 ml Ethanol wurden tropfenweise durch einen Additionstrichter hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei 80°C für eine Stunde gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Ungefähr die Hälfte des Lösungsmittels wurde in vacuo entfernt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion filtriert. Das Filtrat wurde in vacuo konzentriert, mit 250 ml Ethylacetat verdünnt und mit 2 × 100 ml 0,5 M Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert, um eine rot-braunes Öl zu ergeben. Säulen-Chromatographie unter der Verwendung von 2% Methanol in Ethylacetat ergab 0,4161 g von Verbindung 8 (Imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin, 3-[2-((Phenylmethyl)amino)-4-pyridinyl]-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-) als einen creme-farbigen Feststoff. $MH^+ = 461$.

Beispiel 2

1-Phenol-2-(4-pyridinyl)-ethanon und 1-Phenyl-2-brom-2-(4-pyridinyl)-ethanon

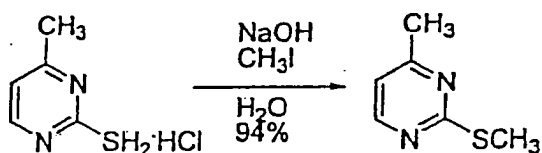
[0043] 1,0 M Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (40 ml, 0,04 mol) in Tetrahydrofuran wurden tropfenweise zu einer Lösung von 1,8 g (0,02 mol) von 4-Picolin und 3,0 g (0,02 mol) von Ethylbenzoat in 60 ml Tetrahydrofuran durch einen Additionstrichter unter Stickstoffatmosphäre hinzugefügt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gelöscht und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml Ethylacetat extrahiert und mit 2 × 200 ml Wasser, 1 × 100 ml Lauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert and in vacuo konzentriert, um ein Öl zu ergeben. Die Triturierung mit Ether ergibt 1,6 g des Produkts 1-Phenyl-2-(4-pyridinyl)-ethanon. $MH^+ 198$.

[0044] 1,8 ml (8,9 mmol) von 35% Hydrogenbromid in Essigsäure wurden zu 1,6 g (8,1 mmol) des Ketons in 10 ml Eisessig hinzugefügt. Eine Lösung von 0,46 ml (8,9 mmol) von Brom in 1,65 ml Eisessig wurde tropfenweise hinzugefügt und die Reaktion für eine Stunde auf 60°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ether verdünnt. Der sich bildende Feststoff wurde mit Ether gewaschen, um 2,5 g des Bromids als das HBr Salz von 1-Phenyl-2-brom-2-(4-pyridinyl)-ethanon zu ergeben. $MH^+ = 276$.

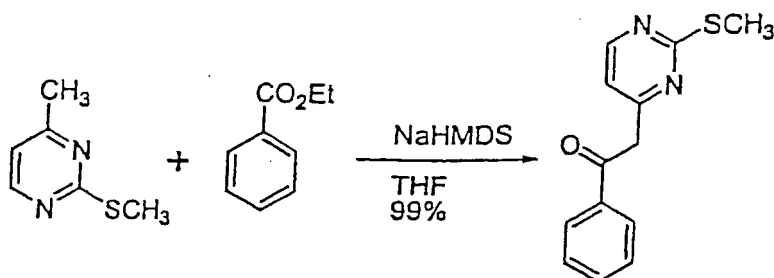
Beispiel 3

Imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin, 2-phenyl-3-(4-pyridinyl)

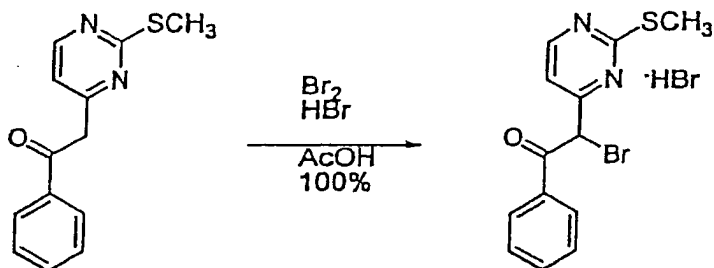
[0045] Eine Lösung von 1,2 g (11 mmol) von 2,4-Diaminopyrimidin in 10 ml Ethanol wurde auf 80°C erhitzt. Eine Lösung von 1,0 g (2,8 mmol) des Bromids in 20 ml Ethanol wurden tropfenweise durch einen Additionstrichter hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei 80°C für drei Stunden gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Ungefähr die Hälfte des Lösungsmittels wurde in vacuo entfernt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion filtriert. Das Filtrat wurde in vacuo konzentriert, mit 250 ml Ethylacetat verdünnt und mit 2 × 100 ml 0,5 M Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert, um eine rot-braunes Öl zu ergeben. Die Triturierung des Rückstands mit EtOAc, gefolgt von Filtration ergab 0,108 g an Verbindung 5 als einen cremefarbigen Feststoff. $MH^+ = 288$.



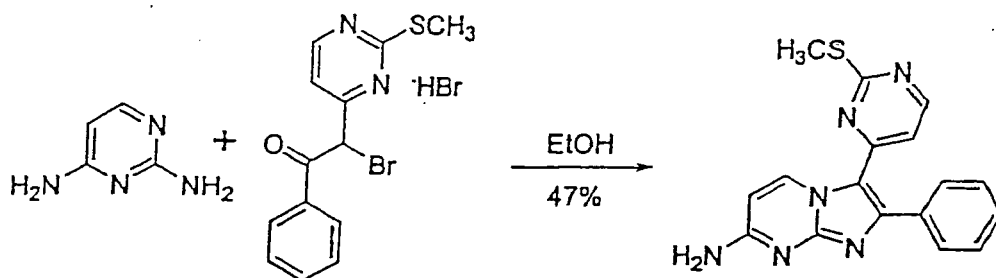
[0046] 13,23 g (93,2 mmol) Jodmethan wurde tropfenweise durch eine Spritze zu einer Lösung von 13,38 g (84,73 mmol) 2-Mercapto-4-methylpyrimidinhydrochlorid und 7,46 g (186,4 mmol) Natriumhydroxid in 120 ml Wasser hinzugefügt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion mit 2 × 125 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Lagen wurden abgetrennt, kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert, um 11,14 g (79,45 mmol) von 4-Methyl-2-(methylthio)-pyrimidin als ein rotes Öl zu ergeben. MH⁺ = 140,9.



[0047] 86 ml (86 mmol) von 1,0 M Natrium-bis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran wurden tropfenweise durch einen Additionstrichter zu einer Lösung von 6,03 g (43 mmol) 4-Methyl-2-(methylthio)pyrimidin und 6,46 g (43 mmol) Ethylbenzoat in 86 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre hinzugefügt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gelöscht. Das Meiste des Tetrahydrofurans wurde in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde mit 400 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser verdünnt. Die organische Lage wurden abgetrennt und mit 2 × 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert um 10,45 g (42,77 mmol) von 2-[2-(Methylthio)pyrimidin-4-yl]-1-phenylethanon als ein visköses rotbraunes Öl zu ergeben, das sich nach stehen verfestigte. MH⁺ = 244,9.

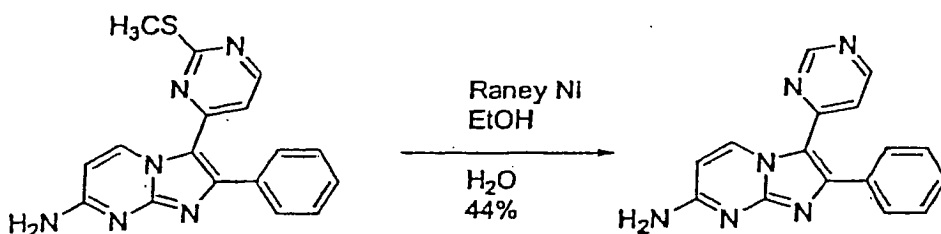


[0048] 9 ml (44,91 mmol) von 30% Hydrogenbromid in Essigsäure wurden zu hinzugefügt to 10,45 g (42,77 mmol) des Ketons in 80 ml Eisessig hinzugefügt. Eine Lösung von 2,40 ml (46,19 mmol) von Brom in 2,60 ml Eisessig wurde tropfenweise hinzugefügt und die Reaktion für 45 Minuten auf 60°C, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ether verdünnt. Die sich bildende Schlämme wurde und mit Ether gewaschen und in vacuo getrocknet, um 18,06 g (44,69 mmol) des rohen Bromids zu ergeben. MH⁺ = 324,9.



Verbindung 15

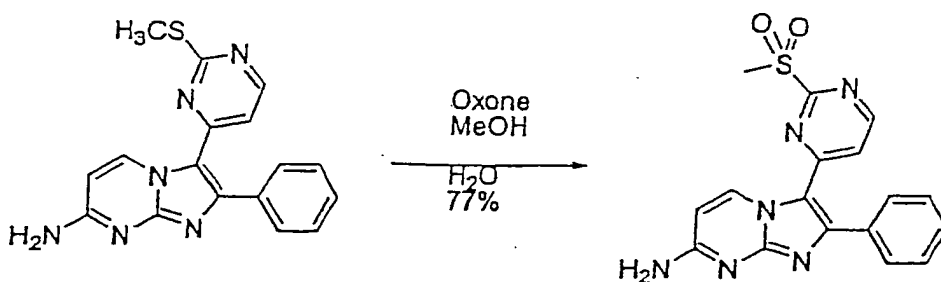
[0049] Eine Lösung von 18,83 g (171,08 mmol) von 2,4-Diaminopyrimidin in 150 ml Ethanol wurde auf 80°C erhitzt. Eine Lösung von 18,06 g (42,77 mmol) des rohen Bromids in 350 ml Ethanol wurden tropfenweise durch einen Additionstrichter hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei Reflux für zwei Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion filtriert. Das Präzipitat wurde in 150 ml von 0,5 M Natriumhydroxid-Lösung gerührt. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser, Ether und Hexan gewaschen, um 6,72 g (21,1 mmol) des Produkts als einen hellgelben Feststoff zu ergeben. $MH^+ = 334,9$.



Verbindung 15

Verbindung 16

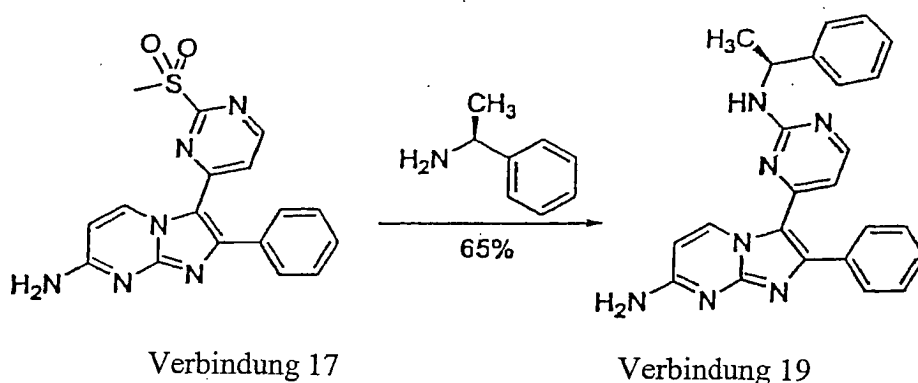
[0050] Ein Gemisch von 0,60 g (1,79 mmol) des Thiomethylpyrimidins, ungefähr 4 ml einer 50% Raney-Nickel in Wasser-Lösung, 40 ml Ethanol und 20 ml Wasser wurde für 18 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre Reflux-behandelt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Celite filtriert. Das Celite wurde mit Ethanol gewaschen. Die kombinierten Filtrate wurden in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde durch Trituration mit Ethanol gesammelt, durch Filtration gesammelt und mit Ether gewaschen um 0,2310 g des Pyrimidins als eine gelben Feststoff zu ergeben (Verbindung 16). $MH^+ = 289,0$.



Verbindung 15

Verbindung 17

[0051] Eine Lösung von 8,28 g (13,46 mmol) von Ozon in 75 ml Wasser wurde tropfenweise durch einen Additionstrichter zu 1,50 g (4,49 mmol) des Thiomethylpyrimidins in 77 ml Methanol hinzugefügt. Die sich ergebende Schlämme wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt, filtriert und das Filtrat konzentriert in vacuo, um das Methanol zu entfernen. Der Rückstand wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und mit festem Natriumbicarbonat neutralisiert. Die sich ergebende Schlämme wurde filtriert und das Präzipitat mit Wasser, Ether gewaschen und getrocknet, um 1,27 g (3,46 mmol) des Methylsulfonylpyrimidins als einen gelben Feststoff zu ergeben (Verbindung 17). $MH^+ = 367,0$.



[0052] Ein Gemisch von 0,55 g (1,5 mmol) des Methylsulfonylpyrimidins und 1,82 g (15 mmol) von (S)-(-)- α -Methylbenzylamin wurden für 30 Minuten auf 140°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und 3 × 50 ml Wasser, 1 × 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert, um ein gelbes Öl zu ergeben. Säulen-Chromatographie unter der Verwendung von 100% Ethylacetat als Eluent ergab 0,3977 g (0,98 mmol) des Produkts als einen hellgelben Feststoff (Verbindung 19). MH⁺ = 408,1.

B. Tests

Beispiel 4

Tests für Inhibierung von p38

[0053] Die biologischen Aktivitäten von bestimmten Verbindungen der Erfindung wurden durch in vitro und in vivo Tests gezeigt. Wie vorher diskutiert inhibieren Mittel, die die Aktivität des Enzyms p38 inhibieren, die Produktion der inflammatorischen Cytokine TNF- α und IL-1 β .

[0054] Ausgewählte Verbindungen der Erfindung sind in Tabelle 1 aufgelistet, die Massenspektrumdaten sowie Daten zu Verfügung stellt, die die Fähigkeit jeder Verbindung zeigen p38 zu inhibieren, wie durch die Inhibierung der TNF- α Produktion gezeigt. Die Tests durch die diese Daten erzeugt wurden, sind unten beschrieben.

Tabelle 1

Verbindungen die auf ihre Fähigkeit hin getestet wurden, p38 zu inhibieren, wie durch die Inhibierung der TNF- α Produktion gezeigt

Verbindung Nr.	MS ci (M + 1)	LPS/PBMC IC ₅₀ nM (TNF- α)	Maus % Inhibierung TNF- α Produktion 10 mg/k
1	306	49	100
2	306	55	100
3	356	333	26
4	340	21	100
5	288	55	100
6	411	6	42
7	356	35	99
8	461	4	19
9	476	0,5	97
10	353	37	68
11	403	27	38
12	353	10	51
13	357	278	85
14	372	8	63
15	335	28	23

16	289	304	73
17	367	3414	-
18	435	520	10
19	408	0,40	100
20	424	14	-
21	425	2	97
22	432	1	74
23	319	90	87
24	307	199	91
25	322	162	47

PBMC Gesamt-Zelltest

[0055] Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden in einem in vitro Gesamt-Zelltest un-

ter der Verwendung von peripheren Blut-mononuklearen Zellen („PBMC's“) getestet, die aus menschlichem Blut wie folgt erhalten wurden. Frisch erhaltenes venöses Blut wurde mit Heparin antikoaguliert, mit einem gleichen Volumen von Phosphat gepufferter Kochsalzlösung („PBS“) verdünnt und in ein steriles Röhrchen oder anderen Behälter platziert. Aliquots (30 ml) dieses Gemisches wurden in Zentrifugenröhrchen transferiert, die mit Ficoll-Hypaque (15 ml) unterschichtet wurden. Die präparierten Röhrchen wurden bei $400 \times g$ ohne Unterbrechung für 30 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert.

[0056] Ungefähr $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ der Plättchenlage oberhalb der mononuklearen Zellbande wurden mit einer Pipette entfernt. Der Hauptteil der mononuklearen Zelllage wurde sorgfältig unter der Verwendung einer Pipette entfernt und diese PBMC's wurden mit PBS verdünnt und bei $600 \times g$ für 15 Minuten zentrifugiert. Die erhaltenen PBMC's wurden mit einem weiteren Teil von PBS gewaschen und bei $400 \times g$ für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die erhaltenen Pellets wurden in niedrig-Endotoxin RPMI/1% FCS Kulturmedium verdünnt und ergaben eine Zellkonzentration von $0,5\text{--}2,0 \times 10^6$ PMBC/ml. Ein kleines Volumen der Suspension wurde zu zählen auf einem Hämocytometer entfernt und die verbleibende Präparation wurde bei $200 \times g$ für 15 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die entfernten pelletierten PBMC's wurden in RPMI/1% FCS auf eine Konzentration von $1,67 \times 10^6$ /ml resuspendiert.

[0057] Um den Test durchzuführen wurde die PBMC Suspension (180 μ l) in doppelten Wells einer 96-Well-Flachboden Mikrotiterplatte transferiert und für 1 Stunde bei 67°C inkubiert. Eine Lösung von Testverbindung (10 μ l, hergestellt bei $20 \times$ der gewünschten finalen Konzentration) wurde zu jedem Well hinzugefügt und die Platte wurde für 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Eine Lösung (10 μ l) von LPS in RPMI/1% FCS (200 ng/ml) wurde hinzugefügt und die Wells wurden über Nacht bei 37°C inkubiert. Der Überstand (100 μ l) wurde aus jedem Well entfernt und mit RPMI/1% FCS (400 μ l) verdünnt. Die Proben wurden auf TNF- α unter der Verwendung eines käuflichen ELISA Kits (Genzyme) analysiert. Die Daten sind in Tabelle 1 oben gezeigt.

In Vivo Nagertest

[0058] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel I LPS-induzierte TNF- α Produktion zu inhibieren wurde in den folgenden in vivo Nagertests gezeigt. Mäuse (BALB/cJ weibliche, Jackson Laboratories) wurden für 30 Minuten vor der oralen Dosierung mit $5\text{--}10$ ml/kg einer Testverbindung bei $5\text{--}50$ mg/kg gefastet. 30 Minuten nach der Dosierung wurden die Tiere intraperitoneal mit LPS bei 1 mg/kg injiziert und ihre Käfige für 1 Stunde zurück gesetzt. Die Tiere wurden mit CO_2 betäubt, durch kardiale Punktur ausgeblutet und Gesamtblut gesammelt (0,1–0,7 ml). Dem Blut wurde es ermöglicht, zu verklumpen und Serum wurde zu einem Zentrifugenröhrchen transferiert. Die Probe wurde zentrifugiert und Serum wurde gesammelt, aliquotiert und bei -80°C gefroren. Die Proben wurden durch kommerzielle ELISA's auf TNF- α getestet (Endogen für Maus TNF- α). Die % Inhibition der Testverbindungen wurde durch die folgende Formel berechnet: % Inhibition = $[1 - (\text{Probe} - \text{BKG})/(\text{CTRL} - \text{BKG})] \times 100$. Die Daten sind in Tabelle 1 oben gezeigt.

Rekombinantes p38 Test

[0059] Verbindungen der Erfindung wurden auf ihre Fähigkeit hin gemessen, die Aktivität von p38 zu inhibieren, durch den folgenden in vitro Test. Eine Lösung (38 μ l) von gereinigtem rekombinantem p38 (wobei die Menge von Enzymen empirisch bestimmt wurde und unter der Berücksichtigung des linearen Bereichs des Tests und dem akzeptablen Signal zu Hintergrund-Verhältnis; $6 \times \text{His-p38}$, exprimiert in *E. coli*), Myelin basisches Proteinsubstrat (auch empirisch bestimmt) und ein Puffer von pH 7,5 (Hepes: 25 mM; MgCl_2 : 10 mM; MnCl_2 : 10 mM) wurden zu 92 Wells einer 96-Well Rundboden Polypropylenplatte hinzugefügt. Die übrigen Wells wurden für Kontrolle („CTRL“) und Hintergrund („BKG“) verwendet. Die CTRL wurde mit dem Enzym, Substratpuffer und 21% DMSO präpariert und der BKG wurde mit Substratpuffer und 2% DMSO präpariert eine Lösung (12 μ l) der Testverbindung in DMSO (Verbindungen wurden auf $125 \mu\text{M}$ auf 10% DMSO/ H_2O verdünnt und bei $25 \mu\text{M}$ getestet, wobei die finale DMSO Konzentration 2% war, dazu wurde zu den Tests Wells hinzugefügt. Die ATP/ ^{33}P -ATP Lösung (10 μ l enthaltend $50 \mu\text{M}$ unmarkiertes ATP und $1 \mu\text{Ci}^{33}\text{P}$ -ATP) wurde zu allen Wells hinzugefügt und die vervollständigten Platten wurden gemischt und bei 30°C für 30 Minuten inkubiert. Eiskaltes 50% TCA/10 mM Natriumphosphat (60 μ l) wurde zu jedem Well hinzugefügt und die Platten wurden auf Eis für 15 Minuten gehalten. Die Inhalte jedes Wells wurden zu den Wells einer 96-Well Filterplatte (Millipore, MultiScreen-DP) transferiert und die Filterplatte wurde auf einem Vakuummanifold, angeschlossen an eine Abfall-Sammeltablett, platziert. Die Wells wurden fünfmal mit 10% TCA/10 mM Natriumphosphat (200 μ l) unter Vakuum gewaschen. MicroScint-20 Szintillationsflüssigkeit wurde hinzugefügt, die Platten wurden unter der Verwendung von Topseal-S Lagen versiegelt und einem Packard TopCount Szintillationszähler unter der Verwendung eines ^{33}P Flüssigprogramm mit Farbblöschungskorrektur gezählt, wobei die Ausgabe in Farb-Löschungsberichtigten cpm vorliegt. Obwohl Verbindungen ursprünglich bei $10 \mu\text{M}$ getestet wurden, wurden die

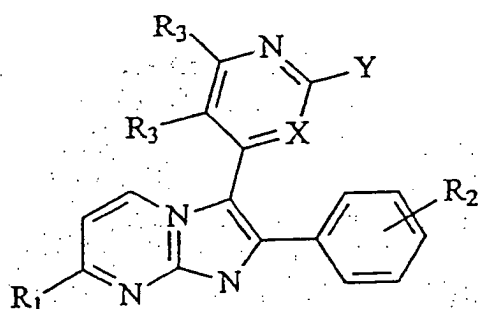
Verbindungen bei 4-fachen Erhöhungen oberhalb und unterhalb dieser Konzentration getestet, falls berechtigt. Zusätzlich wurden IC_{50} für einige Verbindungen bei der Verwendung des Deltagraph 4-Parameterkurven-Anpassungsprogramms berechnet. Keine Daten sind gezeigt.

In Vitro IL-1 β Test

[0060] Die Fähigkeit von Verbindungen der Erfindung, IL-1 β Produktion zu inhibieren kann durch den folgenden in vitro Test bestimmt werden. Plastik-adhärenente Zellen werden aus PBMC's präpariert. Kurz, werden PBMC's zu den Wells einer 96-Well Platte wie oben hinzugefügt, für 1 Stunde bei 37°C inkubiert und die adhärenenten Zellen durch sanftes Resuspendieren der nicht-adhärenenten Zellen mit einer Pipette, Entfernen und Verwerfen dieser und sanftes Waschen der Well dreimal mit 200 μ l Kulturmedium präpariert. Zusätzliches Kulturmedium (180 μ l) wird zu den Wells nach der letzten Waschung hinzugefügt. Die Verbindungshinzufügung, die LPS Stimulation, Inkubation und Überstandenernte sind dieselben, wie für TNF- α . Die Überstände werden auf Interleukin-1 β unter der Verwendung eines käuflichen ELISA (Genzyme) getestet. Keine Daten sind gezeigt.

Patentansprüche

1. Verbindung nach Formel I,



Formel I

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, worin

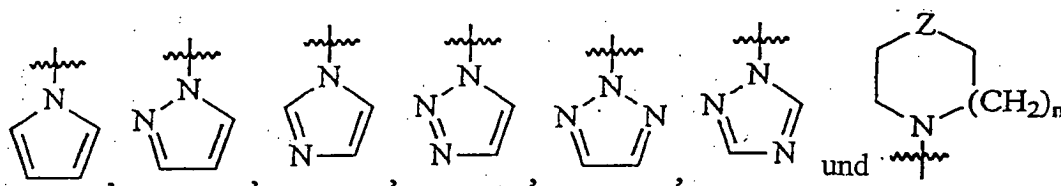
(a) R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NH_2 , C_{1-5} Alkylamino, diC_{1-5} Alkylamino, Hydroxy, C_{1-5} Alkoxy, Phenylmethylamino, Heterocyclymethyl, C_{1-5} Alkylcarbonylamino und substituiertem Phenylcarbonylamino, worin

das Phenylmethylamino und Heterocyclymethyl an seiner Phenylgruppe durch eines oder mehrere Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-5} Alkyl, C_{1-5} Alkoxy, Aryl C_{1-3} Alkylamino, $R'R''NCH=N-$ und OR''' substituiert sein kann, wobei R' , R'' und R''' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C_{1-5} Alkyl, Phenylmethyl, substituiertem Phenylmethyl, α -Alkyl-Phenylmethyl, substituiertem α -Alkyl-Phenylmethyl, Heterocyclymethyl und substituiertem Heterocyclymethyl; und

wobei das Heterocyclyl eine Gruppe ist, die unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Oxazolinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Furanyl, Indolyl, Benzofuranyl, Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Benzimidazolyl,

(b) Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Halogen, Heterocyclyl, OR_4 , SR_4 , NR_4 und NR_4R_5 , worin R_4 und R_5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Heterocyclyl wie in (a) definiert, C_{3-5} Carbocyclus, Phenyl, α -Alkyl-Phenyl C_{1-5} Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit R, NR, $N(R)_2$, C_{3-5} Carbocyclus, Phenyl oder substituiertem Phenyl, worin (i) R H, Halogen, C_{1-5} Alkyl, Phenylmethyl, substituiertes Phenylmethyl, SO_2Ph , Pyridyl oder Pyridylmethyl ist; und (ii) das Phenyl, Heterocyclyl und α -Alkyl-Phenyl C_{1-5} Alkyl durch eines oder mehrere Mitglieder, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-5} Alkyl, C_{1-5} Alkoxy; Aryl C_{1-3} Alkylamino, Phenylmethyl; substituiertes Phenylmethyl, $R'R''NCH=N-$ und OR''' , wie in (a) hier definiert, substituiert sein kann; und

das Heterocyclyl von Y eine Gruppe ist, ausgewählt aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Oxazolinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Furanyl, Indolyl, Benzofuranyl, Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Benzimidazolyl,



worin Z $-CH_2-$, $-O_2S-$, $-O-$, $-N(R)-$, $-OS-$ oder S ist; R ist H, Halogen, C_{1-5} Alkyl, Phenylmethyl, substituiertes Phenylmethyl,

nylmethyl, SO₂Ph, Pyridyl oder Pyridylmethyl; und n ist 0-5;

(c) R₂ ist eines bis fünf Mitglieder, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, -NCH₂PH, C₁₋₅Alkyl und C₁₋₅Alkoxy;

(d) R₃ ist H oder, zusammengenommen, ein aromatischer Ring; und

(e) X ist N oder CH.

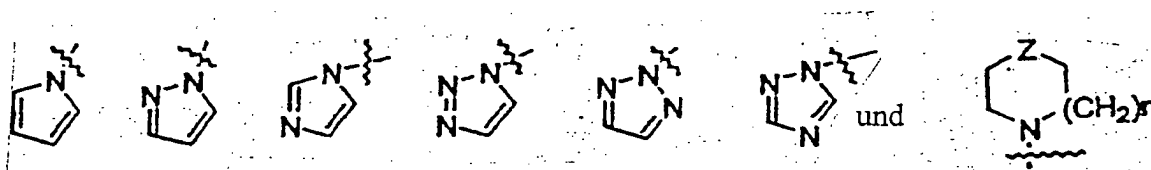
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin X CH ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ NH₂ ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin Y NR₄ ist und R₄ Phenylmethyl ist.

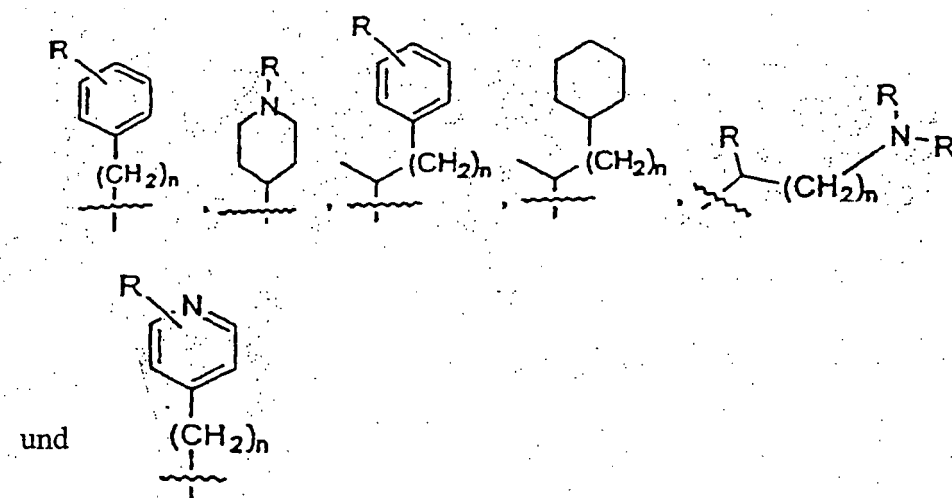
5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₂ ein Mitglied ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, -NCH₂PH und C₁₋₅Alkoxy ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



worin Z -CH₂-, -O₂S-, -O-, -N(R)-, -OS- oder S ist; R ist H, Halogen, C₁₋₅Alkyl, Phenylmethyl, substituiertes Phenylmethyl, SO₂Ph, Pyridyl oder Pyridylmethyl; und n ist 0-5.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₄ ausgewählt ist aus



worin jeder R derselbe oder verschieden sein kann und unabhängig voneinander ausgewählt ist aus H, Halogen, C₁₋₅Alkyl, Phenylmethyl, substituiertem Phenylmethyl, SO₂Ph, Pyridyl und Pyridylmethyl; und n ist 0-5.

8. Verbindung nach Anspruch 1, die 2-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

2-Phenyl-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

3-(4-Pyridinyl)-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

3-[2-[(Phenylmethyl)amino]-4-pyridinyl]-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

3-[2-(Methylthio)-4-pyrimidinyl]-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

2-(3-Fluorphenyl)-3-[2-(methylthio)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

3-(4-Pyrimidinyl)-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

3-[2-(Methylthio)-4-pyrimidinyl]-2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

3-[2-(Methylsulfonyl)-4-pyrimidinyl]-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

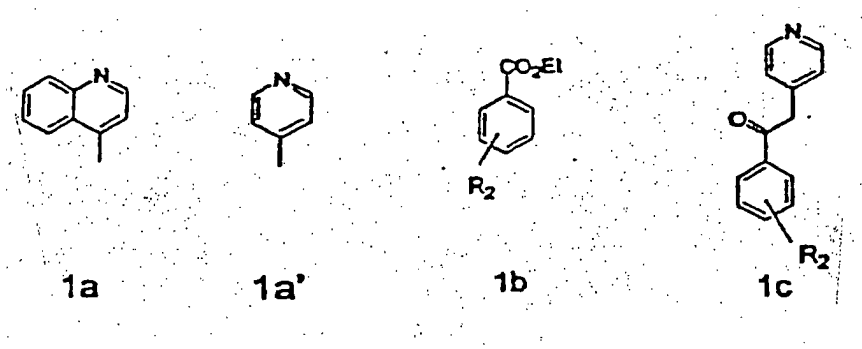
2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyrimidinyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

2-(3-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;

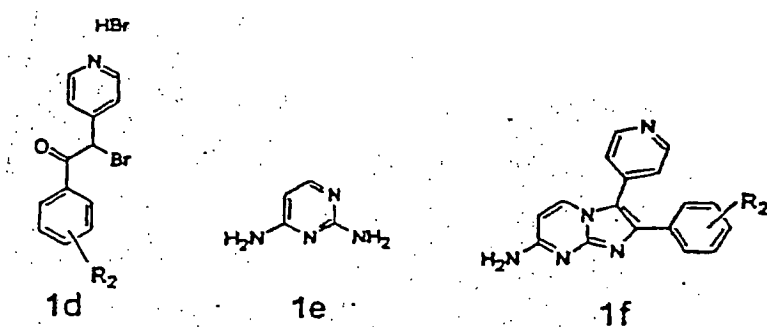
2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;
 3-[2-[[[(1S)-1-Phenylethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]Pyrimidin-7-amin;
 2-Phenyl-3-[2-(1-piperidinyl)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;
 3-[2-[[[(1S)-1-Cyclohexylethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;
 2-(4-Fluorphenyl)-3-[3-[[[(1S)-1-phenylethyl]amino]-4-pyridinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;
 3-(2-Brom-4-pyridinyl)-2-(4-fluorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;
 (2-Brom-4-pyridinyl)-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin.
 2-(4-Fluorphenyl)-3-[3-[[[(1S)-1-phenylethyl]amino]-4-pyridinyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;
 3-(2-Brom-4-pyridinyl)-2-(4-fluorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin;
 (2-Brom-4-pyridinyl)-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-amin.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend die Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 NH_2 ist, X ist CH und R_5 und Y sind H, wobei das Verfahren umfaßt:

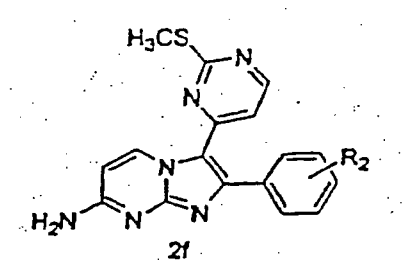


(a) Reagieren der Verbindung 1a oder 1a' mit der Verbindung 1b in der Anwesenheit von NaHMDS und THF, um Verbindung 1c zu bilden;
 (b) Überführen der Verbindung 1c in Verbindung 1d in der Anwesenheit von 30% HBr/AcOH, Br_2 und AcOH; und



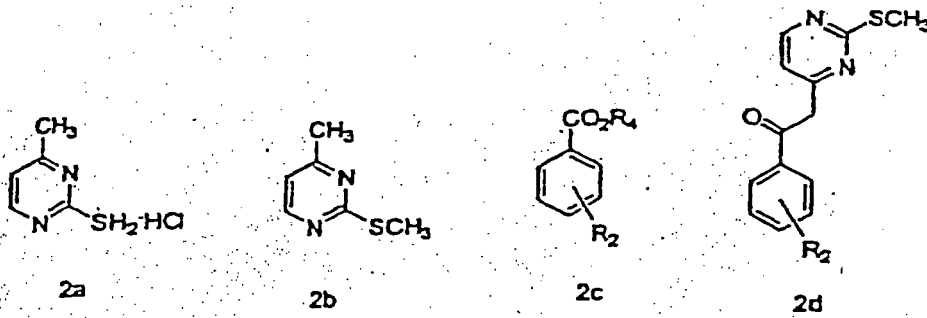
(c) Reagieren der Verbindung 1d mit Verbindung 1e in der Anwesenheit von EtOH, um Verbindung 1f zu bilden.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, die die Struktur 2f



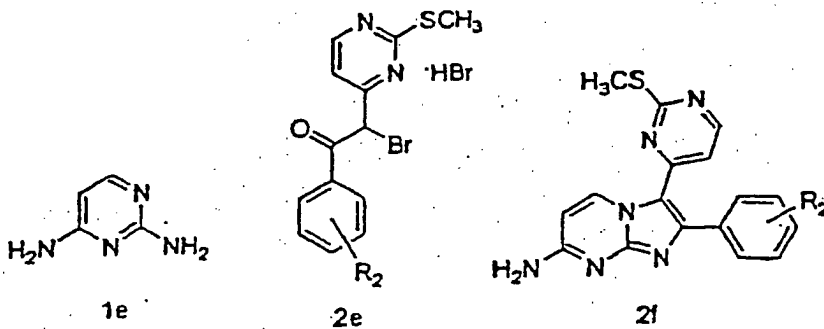
aufweist, das umfaßt:

(a) Überführen von Verbindung 2a in der Anwesenheit von NaOH und CH_3J in Verbindung 2b;



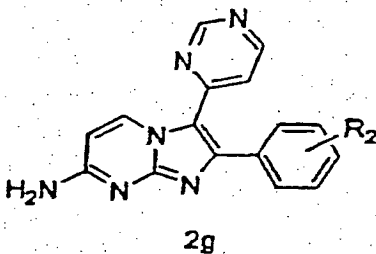
(b) Reagieren von Verbindung 2b mit Verbindung 2c in der Anwesenheit von NaHMDS und THF, um Verbindung 2d zu bilden;

(c) Überführen von Verbindung 2d in der Anwesenheit von HBr, Br₂ und AcOH in Verbindung 2e; und



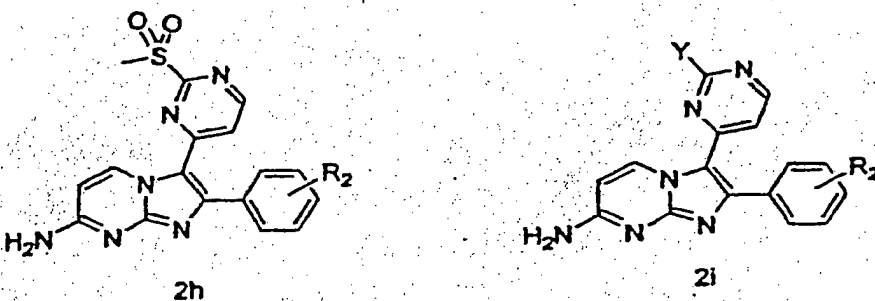
(d) Reagieren von Verbindung 2e mit Verbindung 1e in der Anwesenheit von EtOH, um Verbindung 2f zu bilden.

12. Verfahren nach Claim 11, das weiterhin das Überführen von Verbindung 2f in der Anwesenheit von Raney-Ni and EtOH in Verbindung 2g umfaßt.



13. Verfahren nach Anspruch 12, das weiter umfaßt:

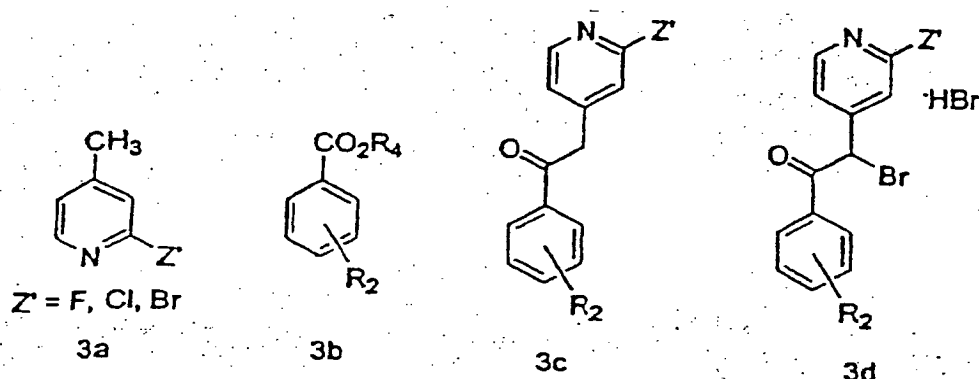
(a) Überführen von Verbindung 2f in Verbindung 2h in Anwesenheit von Oxon und MeOH; und



(b) Reagieren der Verbindung nach Formel 2h mit einer Verbindung von Y, worin Y Halogen, Heterocyclus, OR₄, SR₄, NR₄ oder NR₄R₅ ist, um eine Verbindung der Formel 2i zu bilden.

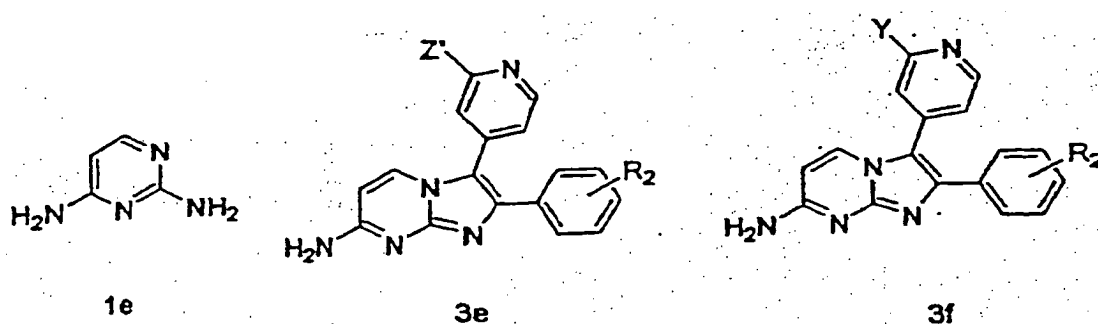
14. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, worin X CH ist und Y Halogen, Heterocyclus, OR₄, SR₄, NR₄ oder NR₄R₅ ist, wobei das Verfahren umfaßt:

(a) Reagieren einer Verbindung der Formel 3a mit einer Verbindung der Formel 3b, um eine Verbindung 3c in Anwesenheit von NaHMDS und THP zu bilden;



(b) Überführen der Verbindung nach Formel 3c in eine Verbindung Formel 3d in Anwesenheit von HBr, Br_2 und AcOH;

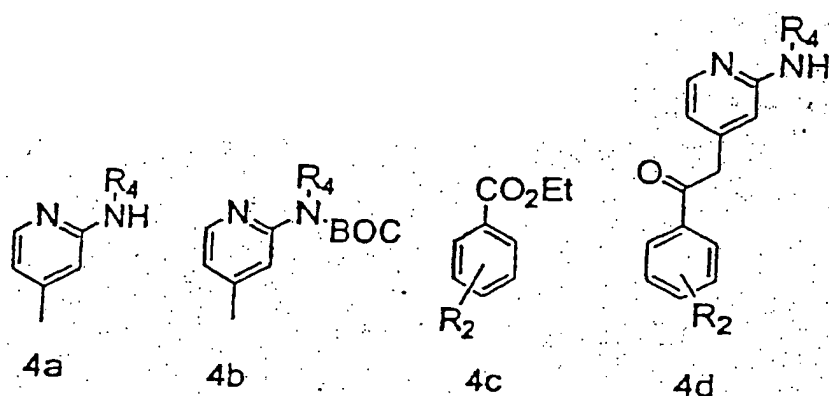
(c) Reagieren der Verbindung nach Formel 3d mit Verbindung 1e, um eine Verbindung nach Formel 3e in Anwesenheit von EtOH zu bilden; und



(d) Reagieren der Verbindung nach Formel 3e mit Y, um eine Verbindung nach Formel 3f zu bilden.

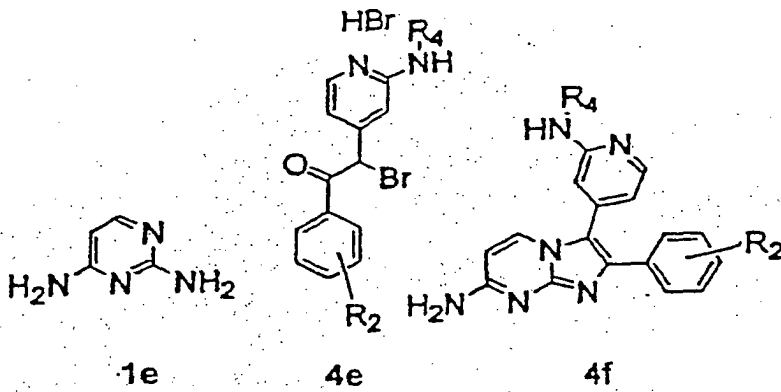
15. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1 worin X CH ist und Y NR_4 ist, wobei das Verfahren umfaßt:

(a) Überführen der Verbindung nach Formel 4a in eine Verbindung von Formel 4b in Anwesenheit von $(\text{BOC})_2\text{O}$ tBuOH;



(b) Reagieren der Verbindung der Formel 4b mit einer Verbindung der Formel 4c in Anwesenheit von NaHMDS und HCl, um eine Verbindung der Formel 4d zu bilden;

(c) Überführen der Verbindung nach Formel 4d in Anwesenheit von 30% HBr/AcOH, Br_2 und AcOH in eine Verbindung der Formel 4e; und



(d) Reagieren der Verbindung nach Formel 4e mit Verbindung 1e in der Anwesenheit von EtOH, um eine Verbindung nach Formel 4f zu bilden.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, die pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder eine durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 15 hergestellte Verbindung, zur Verwendung bei der Behandlung eines Subjekts, das an einem Zustand leidet, dessen Linderung durch die Verringerung von entzündlichen Cytokinen vermittelt wird, deren Wirkungen zu dem Zustand beitragen, oder zur Inhibierung des Ausbruchs eines Zustands in einem Subjekt, dessen Linderung durch die Verringerung von entzündlichen Cytokinen vermittelt wird, deren Wirkungen zu dem Zustand beitragen.

17. Verbindung oder Zusammensetzung zur Verwendung wie in Anspruch 16 definiert, wobei die Zustände rheumatoide Arthritis, inflammatorische Darmerkrankung, septischer Schock, Osteoporose, Osteoarthritis, neuropathische Schmerzen, HIV Replikation, HIV Demenz, virale Myocarditis, Insulin-abhängige Diabetes, nicht-Insulin-abhängige Diabetes, periodontale Erkrankung, Restenose, Alopecia Areata, T-Zell Depletion in HIV Infektion oder AIDS, Psoriasis, akute Pankreatitis, Allograft Abstoßung, allergische Entzündung in der Lunge, Arteriosklerose, multiple Sklerose, Kachexie, Alzheimer, Schlaganfall, Morbus Crohn, Ischämie, kongestives Herzversagen, pulmonare Fibrose, Hepatitis, Glioblastom, Guillain-Barre Syndrom oder systemischem Lupus Erythematoses sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen