



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 09 739 T2** 2007.10.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 562 907 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 09 739.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/10935**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 798 193.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/029027**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.09.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **08.04.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.08.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **15.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 213/82** (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0222495 27.09.2002 GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**EATHERTON, Andrew John, Harlow, Essex CM19
5AW, GB; GIBLIN, Gerard Martin Paul, Harlow,
Essex CM19 5AW, GB; GREEN, Howard deceased,
Howard, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; JANDU,
Karamjit Singh, Harlow, Essex CM19 5AW, GB;
MITCHELL, William Leonard, Harlow, Essex CM19
5AW, GB; NAYLOR, Alan, Harlow, Essex CM19
5AW, GB; PALOMBI, C/o NiKem Research S.r.L.,
Giovanni, I-20021 Milan, IT; RAWLINGS, Derek
Anthony, Harlow, Essex CM19 5AW, GB;
SLINGSBY, Brian Peter, Harlow, Essex CM19 5AW,
GB; WHITTINGTON, Andrew Richard, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB**

(54) Bezeichnung: **PYRIDINDERIVATE ALS MODULATOREN DES CB2-REZEPTORS**

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 neue Pyridinderivate, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung in der Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von Schmerz, wobei diese Erkrankungen direkt oder indirekt durch eine Zunahme oder Abnahme der Aktivität des Cannabinoid-Rezeptors verursacht werden.

[0002] Cannabinoide sind eine spezifische Klasse von psychotrope Verbindungen, welche im Indischen Hanf (*Cannabis sativa*) vorkommen, wobei sie etwa sechzig unterschiedliche Moleküle einschließen, von denen die am meisten repräsentativen Cannabinol, Cannabidiol und verschiedene Isomere von Tetrahydrocannabinol sind. Das Wissen um die therapeutische Wirksamkeit von Cannabis reicht bis in die frühen Dynastien Chinas zurück, wo vor 5000 Jahren Cannabis zur Behandlung von Asthma, Migräne und einigen gynäkologischen Störungen verwendet wurde. Diese Anwendungen haben sich später so etabliert, dass um etwa 1850 Cannabis-extrakte in die US Pharmakopöe aufgenommen wurden und dort bis 1947 verblieben.

[0003] Cannabinoide sind dafür bekannt, dass sie unterschiedliche Wirkungen auf verschiedene Systeme und/oder Organe haben, wobei die wichtigsten die auf das Zentralnervensystem und auf das kardiovaskuläre System sind. Diese Wirkungen schließen Veränderungen in Gedächtnis und Wahrnehmung, Euphorie und Sedierung ein. Cannabinoide erhöhen auch die Herzfrequenz und verändern den systemischen arteriellen Druck. Periphere Wirkungen in Bezug auf Bronchialkonstriktion, Immunomodulation und Entzündung sind ebenfalls beobachtet worden. Die Fähigkeit von Cannabinoiden, den intraokularen Druck zu verringern und die respiratorischen und endokrinen Systeme zu beeinflussen, ist ebenfalls gut dokumentiert. Siehe z. B. L. E. Hollister, *Health Aspects of Cannabis*, *Pharmacological Reviews*, Bd. 38, S. 1 – 20 (1986). Kürzlich wurde entdeckt, dass Cannabinoide die zellulären und humoralen Immunreaktionen unterdrücken und entzündungshemmende Eigenschaften zeigen. Wirth et al., *Antiinflammatory Properties of Cannabichrome*, *Life Science*, Bd. 26, S. 1991 – 1995 (1980).

[0004] Trotz der vorstehenden Vorteile ist die therapeutische Anwendung von Cannabis umstritten, sowohl aufgrund seiner relevanten psychotropen Wirkungen (er verursacht Abhängigkeit und Sucht) als auch aufgrund vielfältiger Nebenwirkungen, die bis jetzt noch nicht vollständig geklärt sind. Obwohl die Arbeit auf diesem Gebiet seit den 1940er Jahren andauert, wurde der Beweis, der anzeigt, dass die peripheren Wirkungen von Cannabinoiden direkt vermittelt werden und nicht sekundär zu einer ZNS-Wirkung sind, eingeschränkt durch das Fehlen der Rezeptorcharakterisierung, den Mangel an Information bezüglich eines endogenen Cannabinoid-Liganden und bis vor kurzem das Fehlen von Rezeptor-Subtyp-selektiven Verbindungen.

[0005] Es wurde entdeckt, dass der erste Cannabinoid-Rezeptor hauptsächlich im Gehirn lokalisiert ist, in Nervenleitbahnen und nur in geringerem Umfang auf peripherer Ebene. Im Hinblick auf seine Lokalisierung wurde er der zentrale Rezeptor (central receptor, "CB1") genannt. Siehe Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA", *Nature*, Bd. 346, S. 561 – 564 (1990). Der zweite Cannabinoid-Rezeptor ("CB2") wurde in der Milz identifiziert, und man nahm an, dass er die nicht psychotropen Wirkungen des Cannabinoids moduliert. Siehe Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids", *Nature*, Bd. 365, S. 61 – 65 (1993).

[0006] Vor kurzem sind einige Verbindungen hergestellt worden, welche fähig sind, als Agonisten auf beide Cannabinoid-Rezeptoren zu wirken. Zum Beispiel sind die Verwendung von Derivaten von Dihydroxypropyl-(1,2,3-d,e)-1,4-benzoxazin in der Behandlung von Glaukom und die Verwendung von Derivaten von 1,5-Diphenylpyrazol als Immunmodulatoren oder psychotrope Mittel in der Behandlung verschiedener Neuropathologien, von Migräne, Epilepsie, Glaukom etc., bekannt. Siehe U.S.-Patent Nr. 5,112,820 beziehungsweise EP 576357. Jedoch, da diese Verbindungen sowohl auf den CB1- als auch auf den CB2-Rezeptor wirken, können sie zu schweren psychotropen Wirkungen führen.

[0007] Die vorstehenden Hinweise und die bevorzugte Lokalisierung des CB2-Rezeptors im Immunsystem bestätigt eine spezifische Rolle von CB2 beim Modulieren der Immun- und entzündungshemmenden Reaktion auf Stimuli verschiedenen Ursprungs.

[0008] Die Gesamtgröße der Patientenpopulation, die an Schmerz leidet, ist riesig (fast 300 Millionen), wobei solche Patienten dominieren, die an Rückenschmerz, osteo-arthritischen Schmerz und postoperativem Schmerz leiden. Neuropathischer Schmerz (welcher mit neuronalen Läsionen wie solchen, die mit Diabetes, HIV, Herpesinfektion oder Schlaganfall in Zusammenhang stehen) kommt mit geringerer, jedoch noch beträchtlicher Prävalenz vor, ebenso Krebschmerz.

[0009] Die pathogenen Mechanismen, welche zu Schmerzsymptomen führen, können in zwei Hauptkategorien gruppiert werden:

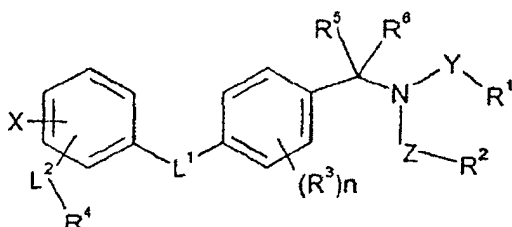
- solche, welche Bestandteile von Reaktionen entzündeten Gewebes sind (Entzündungsschmerz);
 - solche, welche aus einer neuronalen Läsion in irgendeiner Form herrühren (Neuropathischer Schmerz)
- Chronischer Entzündungsschmerz besteht vorwiegend aus Osteoarthritis, chronischem Schmerz am unteren Rücken und rheumatoider Arthritis. Der Schmerz rührt von einer akuten und anhaltenden Verletzung und/oder Entzündung her. Es kann sowohl spontaner als auch provoziertes Schmerz sein.

[0010] Es gibt eine grundlegende pathologische Hypersensibilität als Ergebnis physiologischer Übererregbarkeit und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren, welche diese Übererregbarkeit weiter verstärken. CB2-Rezeptoren werden auf Entzündungszellen exprimiert (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen und Mastzellen) und vermitteln Immunsuppression durch Hemmung der zellulären Interaktion/Freisetzung von Entzündungsmediatoren. CB2-Rezeptoren können auch auf den Enden von Sinnesnerven exprimiert werden und deshalb Hyperalgesie direkt hemmen.

[0011] Die Rolle von CB2 bei Immunmodulation, Entzündung, Osteoporose, kardiovaskulären, renalen und anderen Erkrankungszuständen wird nun untersucht. Im Licht der Tatsache, dass Cannabinoide auf Rezeptoren wirken, welche fähig sind, unterschiedliche funktionale Wirkungen zu modulieren, und im Hinblick auf die geringe Homologie zwischen CB2 und CB1 ist die Wichtigkeit, eine neue Klasse von Arzneistoffen zu entwickeln, welche für die spezifischen Rezeptor-Subtypen selektiv sind, offensichtlich. Die natürlichen oder synthetischen Cannabinoide, die gegenwärtig erhältlich sind, erfüllen diese Funktion nicht, da sie an beiden Rezeptoren wirksam sind.

[0012] Basierend auf dem Vorstehenden gibt es einen Bedarf für Verbindungen, welche fähig sind, den Rezeptor für Cannabinoide und somit die Krankheitserscheinungen, die mit diesen Rezeptoren in Zusammenhang stehen, selektiv zu modulieren. So bieten CB2-Modulatoren einen einzigartigen Zugang zur Pharmakotherapie von Immunstörungen, Entzündung, Osteoporose, renaler Ischämie und anderen pathophysiologischen Zuständen.

[0013] Die Internationale Patentanmeldung WO 02/062750 (Schering Corp.) beschreibt Verbindungen der folgenden Formel als Cannabinoid-Rezeptor-Liganden, welche entzündungshemmende und/oder immunmodulatorische Wirksamkeit zeigen:

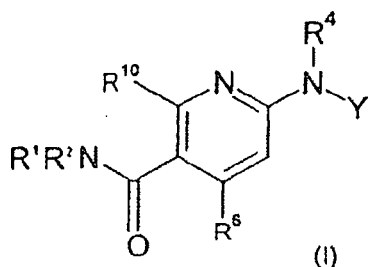


WO 02/062750

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

[0014] Die vorliegende Erfindung findet in der Behandlung von Erkrankungen Anwendung, welche durch CB2-Rezeptoren in einem Tier, einschließlich des Menschen, vermittelt werden, welche das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an ein Tier, das dessen bedarf, umfassen.

[0015] Die Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) bereit:



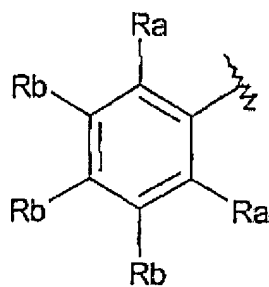
wobei:

Y Phenyl ist, substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten,

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl;

R² (CH₂)_mR³ ist;

R³ ein unsubstituierter oder substituierter 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclylrest oder Rest A ist:



(A)

R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, COCH₃ und SO₂Me;

R⁶ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl oder Chlor ist und R¹⁰ Wasserstoff ist oder

R¹⁰ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl oder Chlor ist und R⁶ Wasserstoff ist;

Ra unabhängig ausgewählt sein kann aus Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Trifluormethyl;

Rb unabhängig ausgewählt sein kann aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Sulfonyl, CONH₂, COOH, SO₂CH₃, NHCOCH₃, NHSO₂CH₃ und CONHCH₃;

m 1 oder 2 ist;

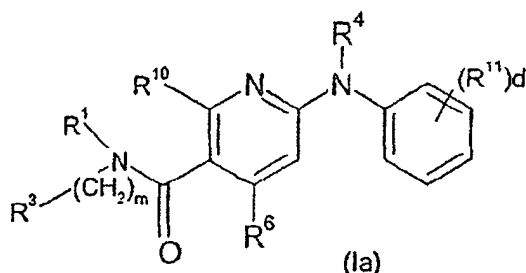
und ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

[0016] In einer besonderen Ausführungsform ist Y mit 1 oder 2 Substituenten substituiert. Wenn es monosubstituiert wird, ist in einer besonderen Ausführungsform der Substituent in der 3-Position. Die Substituenten für Y werden ausgewählt aus: C₁₋₆-Alkyl, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkylsulfonyl und COOH. Zusätzliche Substituenten können aus mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, CONH₂, NHCOCH₃, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, SO₂NR^{8a}R^{8b} ausgewählt sein, wobei R^{8a} und R^{8b} unabhängig ausgewählt sind aus H und C₁₋₆-Alkyl.

[0017] In einer besonderen Ausführungsform ist Y mit Halogen, Cyano, Methoxy, Methyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert.

[0018] In einer besonderen Ausführungsform steht R² für CH₂R³.

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

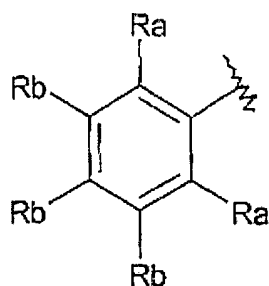


(Ia)

wobei:

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl;

R³ Furanyl, Dioxalanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Triazinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrizinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl oder Tetrazinyl ist, welche unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, Cyano, Halogen, Sulfonyl, CONH₂ und COOH substituiert sein können, oder R³ der Rest A ist:



(A)

R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, COCH₃ und SO₂Me;

R⁶ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl, Chlor ist und R¹⁰ Wasserstoff ist oder R¹⁰ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl oder Chlor ist und R⁶ Wasserstoff ist; Ra unabhängig ausgewählt sein kann aus Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Trifluormethyl; Rb unabhängig ausgewählt sein kann aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Sulfonyl, CONH₂, COOH, SO₂CH₃, NHCOCH₃, NHSO₂CH₃ und CONHCH₃;

R¹¹ C₁₋₆-Alkyl, mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, CONH₂, NHCOCH₃, COOH, mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, SO₂NR^{8a}R^{8b} ist;

d 1, 2 oder 3 ist;

m 1 oder 2 ist;

R^{8a} und R^{8b} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon.

[0020] In einer besonderen Ausführungsform ist R¹ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl, stärker bevorzugt Wasserstoff.

[0021] In einer besonderen Ausführungsform ist R⁴ Wasserstoff oder Methyl, stärker bevorzugt Wasserstoff.

[0022] In einer besonderen Ausführungsform ist R³ Pyridinyl, Pyrimidinyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl oder Pyrazinyl, wobei jedes von diesen unsubstituiert oder substituiert sein kann, oder ist Rest A. In einer besonderen Ausführungsform ist R³ Rest A, Pyridinyl oder Pyrimidinyl. In einer weiteren besonderen Ausführungsform ist R³ Rest A oder Pyridinyl.

[0023] Wenn R³ ein substituierter 5- bis 6-gliedriger, aromatischer, heterocyclischer Rest ist, ist/sind der Substituent oder die Substituenten bevorzugt ausgewählt aus: C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Sulfonyl, CONH₂ und COOH. Das Halogen ist vorzugsweise Fluor.

[0024] In einer besonderen Ausführungsform sind, wenn R³ ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocycl-Rest ist, die Substituenten Halogen, Methoxy und Cyano.

[0025] Wenn R⁶ oder R¹⁰ substituierte Alkylreste sind, können sie mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein, ausgewählt aus Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Cyano, Halogen, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} oder NR^{8a}SO₂R^{8b}, bevorzugt Hydroxy oder Fluor.

[0026] In einer besonderen Ausführungsform ist R⁶ ein substituiertes oder unsubstituiertes (C₁₋₆)-Alkyl, Chlor oder CH_xFn, wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist und n und x zusammen 3 ergeben und R₁₀ ist Wasserstoff oder R¹⁰ ist ein substituiertes oder unsubstituiertes (C₁₋₆)-Alkyl, Chlor oder CH_xFn, wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist und n und x zusammen 3 ergeben und R⁶ ist Wasserstoff.

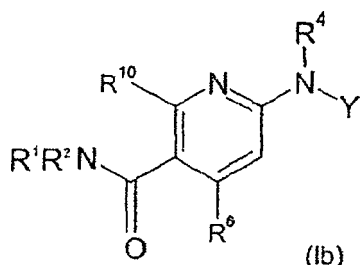
[0027] In einer besonderen Ausführungsform ist R⁶ t-Butyl, Isopropyl oder CH_xFn, stärker bevorzugt ist R⁶ Isopropyl oder CH_xFn, noch stärker bevorzugt Isopropyl oder CF₃ und R¹⁰ ist Wasserstoff oder R¹⁰ ist t-Butyl, Isopropyl oder CH_xFn, stärker bevorzugt ist R¹⁰ Isopropyl oder CH_xFn, stärker bevorzugt Isopropyl oder CF₃ und R⁶ ist Wasserstoff.

[0028] In einer anderen Ausführungsform kann Rb unabhängig ausgewählt sein aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Sulfonyl, CONH₂ und COOH.

[0029] In einer besonderen Ausführungsform ist Rb ausgewählt aus Halogen, Methoxy und Cyano.

[0030] In einer besonderen Ausführungsform ist R⁶ (C₁₋₆)-Alkyl, Chlor oder CH_xF_n, wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist und n und x zusammen 3 ergeben und R¹⁰ ist Wasserstoff.

[0031] In einer anderen Ausführungsform sind Verbindungen der Formel (I) Verbindungen der Formel (Ib)



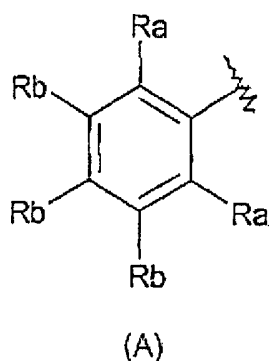
wobei:

Y Phenyl ist, substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten;

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl;

R² für CH₂R³ steht;

R³ ein gegebenenfalls substituierter 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocycl-Rest oder Rest A ist:



R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, COCH₃ oder SO₂Me;

R⁶ (C₁₋₆)-Alkyl, Chlor oder CH_xF_n ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist und n und x zusammen 3 ergeben und R¹⁰ Wasserstoff ist oder R¹⁰ (C₁₋₆)-Alkyl, Chlor oder CH_xF_n ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, x 0, 1 oder 2 ist und n und x zusammen 3 ergeben und R⁶ Wasserstoff ist.

Ra kann unabhängig ausgewählt sein aus Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Trifluormethyl;

Rb kann unabhängig ausgewählt sein aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, einer Hydroxygruppe, einer Cyanogruppe, Halogen, einer Sulfonylgruppe, CONH₂ oder COOH; und pharmazeutisch verträgliche Derivate davon.

[0032] In einer besonderen Ausführungsform sind die Verbindungen mehr für CB2 selektiv als für CB1. Bevorzugt sind die Verbindungen 100-fach selektiv, d. h. Verbindungen der Formel (I) weisen einen EC50-Wert für den klonierten humanen Cannabinoid-CB2-Rezeptor von mindestens dem 100-fachen des EC50-Wertes für den klonierten humanen Cannabinoid-CB1-Rezeptor auf oder weisen weniger als 10% Wirksamkeit am CB1-Rezeptor auf.

[0033] Die Erfindung wird unter Verwendung der folgenden Definitionen beschrieben, wenn nicht anders angegeben.

[0034] Der Begriff "pharmazeutisch verträgliches Derivat" bedeutet jedes/jeden pharmazeutisch verträgliches/n Salz, Ester, Salz eines derartigen Esters oder ein Solvat der Verbindungen der Formel (I) oder jede andere Verbindung, welche unter Verabreichung an den Rezipienten fähig ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel (I) oder einen aktiven Metaboliten oder Rest davon bereitzustellen.

[0035] Es wird dem Fachmann selbstverständlich sein, dass Verbindungen der Formel (I) an jeder der funktionellen Gruppen in den Verbindungen modifiziert werden können, um pharmazeutisch verträgliche Derivate davon bereitzustellen, und dass die Verbindungen der Formel (I) an mehr als einer Position derivatisiert werden

können.

[0036] Es wird selbstverständlich sein, dass die Salze, auf die vorstehend Bezug genommen wurde, für die pharmazeutische Verwendung physiologisch verträgliche Salze sein werden, jedoch können andere Salze Verwendung finden, zum Beispiel in der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) und der physiologisch verträglichen Salze davon. Pharmazeutisch verträgliche Salze schließen solche ein, die von Berge, Bighley und Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1 – 19, beschrieben wurden. Der Begriff "pharmazeutisch verträgliche Salze" schließt Salze ein, die aus pharmazeutisch verträglichen, nicht toxischen Basen einschließlich anorganischen Basen und organischen Basen hergestellt wurden. Salze, die von anorganischen Basen abgeleitet wurden, enthalten Aluminium, Ammonium, Calcium, Kupfer, Eisen(III), Eisen(II), Lithium, Magnesium, Mangan(III)salze, Mangan(II), Kalium, Natrium, Zink und dergleichen. Salze, die von pharmazeutisch verträglichen organischen, nicht toxischen Basen abgeleitet wurden, schließen Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen einschließlich natürlich vorkommender substituierte Amine, cyclischen Aminen und basischen Ionenaustauschharzen ein wie Arginin, Betain, Koffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethylen-diamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin und dergleichen. Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, können die Salze aus pharmazeutisch verträglichen, nicht toxischen Säuren, einschließlich anorganischen und organischen Säuren hergestellt werden. Derartige Säuren schließen Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Bromwasserstoff-, Salz-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Pamoä-, Pantothensäure-, Phosphor-, Bernstein-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen ein.

[0037] Bevorzugte Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Salzen schließen die Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze ein und solche, die aus Malein-, Fumar-, Benzoe-, Ascorbin-, Pamoä-, Bernstein-, Salz-, Schwefel-, Bismethylensalicyl-, Methansulfon-, Ethandisulfon, Propion-, Wein-, Salicyl-, Citronen-, Glucon-, Asparagin-, Stearin-, Palmitin-, Itacon-, Glykol-, p-Aminobenzoe-, Glutamin-, Benzolsulfon-, Cyclohexylsulfamid-, Phosphor- und Salpetersäure gebildet werden.

[0038] Die Begriffe "Halogen oder Halo" werden zur Darstellung von Fluor, Chlor, Brom oder Iod verwendet.

[0039] Der Begriff "Alkyl" als Rest oder Teil eines Restes bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest oder Kombinationen davon, zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl, 1,1-Dimethylethyl oder Kombinationen davon.

[0040] Der Begriff "Alkoxy" als Rest oder Teil eines Restes bedeutet einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest, der ein an die Kette gebundenes Sauerstoffatom aufweist, zum Beispiel einen Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, i-Propoxy-, n-Butoxy-, s-Butoxy-, t-Butoxyrest, einen Pentoxy-, Hexyloxyrest, Cyclopentoxy- oder Cyclohexyloxyrest.

[0041] Der Begriff "Cycloalkyl" bedeutet einen geschlossenen 3- bis 7-gliedrigen, nicht aromatischen Ring, zum Beispiel Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

[0042] Der Begriff "Cycloalkenyl" bedeutet einen geschlossenen, nicht aromatischen Kohlenstoffring, der 1 oder mehrere Doppelbindungen enthält, zum Beispiel Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl oder Cyclooctenyl.

[0043] Der Begriff "Alkinyl" als Rest oder Teil eines Restes bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenstoffrest oder Kombinationen, die 1 oder mehrere Kohlenstoffdreifachbindungen enthalten, zum Beispiel Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl oder Kombinationen davon.

[0044] Der Begriff "Aryl" bedeutet einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring, zum Beispiel Phenyl, oder ein 7- bis 12-gliedriges bicyclisches Ringsystem, wobei mindestens einer der Ringe aromatisch ist, zum Beispiel Naphthyl.

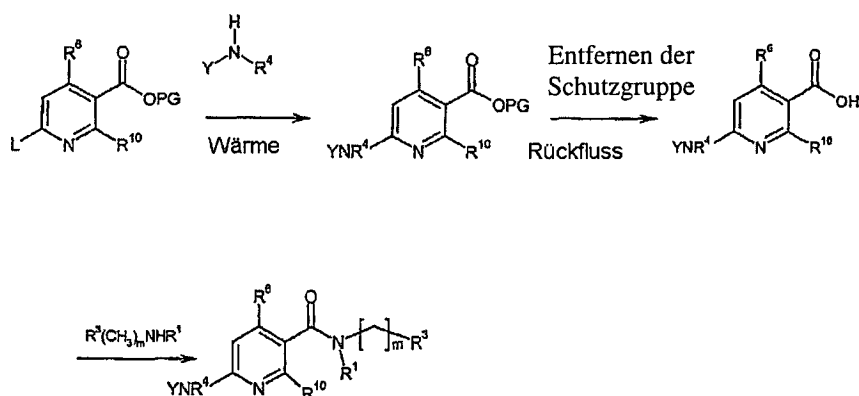
[0045] Wenn R³ ein aromatischer Heterocycl-Rest ist, kann der Ring 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome enthalten. In einer besonderen Ausführungsform sind die Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel. Beispiele für 5-gliedrige Heterocyclreste schließen in diesem Fall Furanyl, Dioxalanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Triazinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Thienyl,

Pyrazolyl oder Tetrazolyl ein. Beispiele für 6-gliedrige Heterocyclylreste sind Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl oder Tetrazinyl.

[0046] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ausgewählt sein aus:

6-(3-Chlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 N-Benzyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(4-cyanobenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(3-Cyanophenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(4-Brom-2-chlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(2-Brom-4-chlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(2-Chlor-4-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(5-Chlor-2-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid;
 6-(4-Cyano-2-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 und pharmazeutisch verträglichen Derivaten davon.

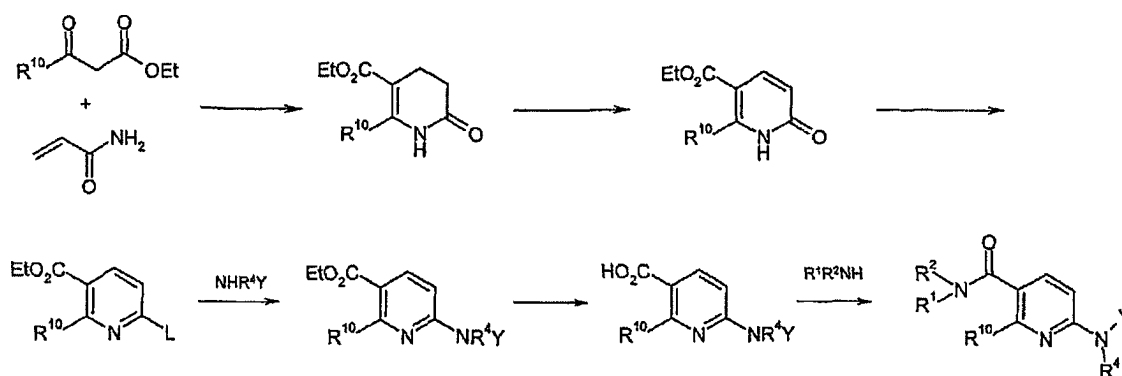
[0047] Die Verbindungen der Formel (I) können wie in Schema 1 dargelegt hergestellt werden:



wobei R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , Y , m und R^{10} die wie für Verbindungen der Formel (I) definierte Bedeutung haben, wobei L eine Abgangsgruppe ist, zum Beispiel Halogen, PG eine Schutzgruppe ist, zum Beispiel Methyl, Ethyl oder Benzyl.

[0048] Darüber hinaus können Verbindungen der Formel (I), wenn R^{10} unsubstituiertes oder substituiertes (C_{1-6})-Alkyl oder Chlor ist und R^6 Wasserstoff ist, wie in Schema 2 gezeigt hergestellt werden.

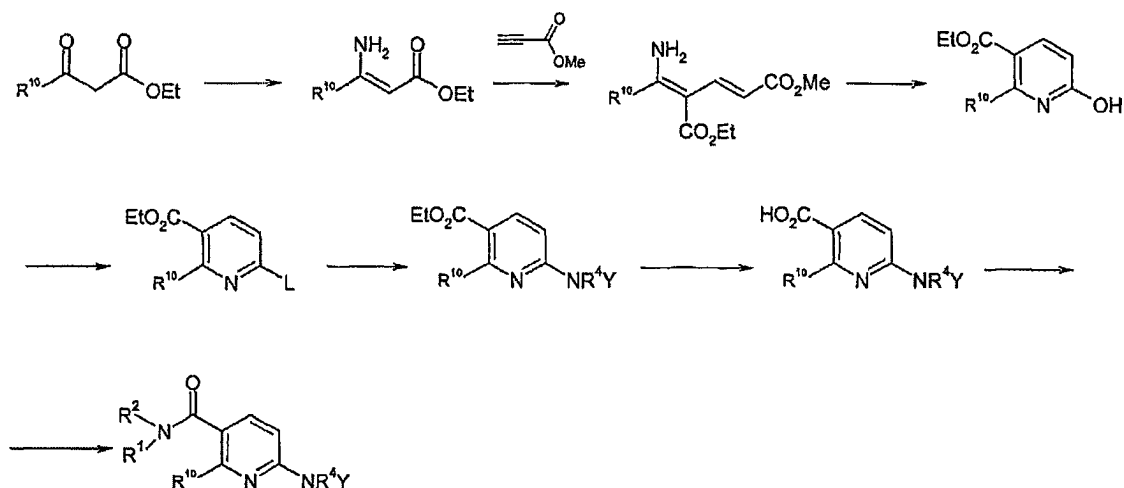
Schema 2



wobei L eine Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, z. B. Chlor, ist, R^1 , R^2 , Y , R^4 wie für Verbindungen der Formel (I) definiert sind.

[0049] Darüber hinaus können Verbindungen der Formel (I), wenn R^{10} unsubstituiertes oder substituiertes (C_{1-6})-Alkyl oder Chlor ist und R^6 Wasserstoff ist, wie in Schema 3 gezeigt hergestellt werden.

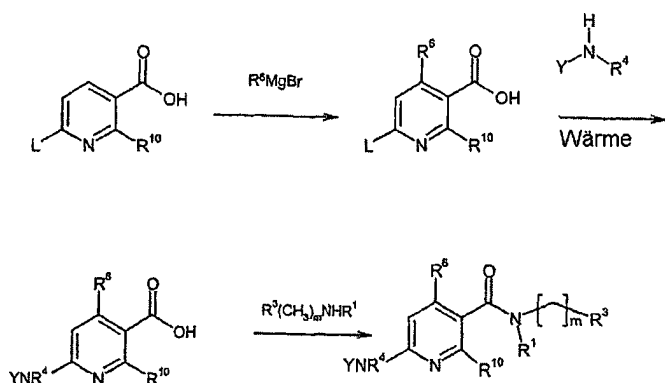
Schema 3



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

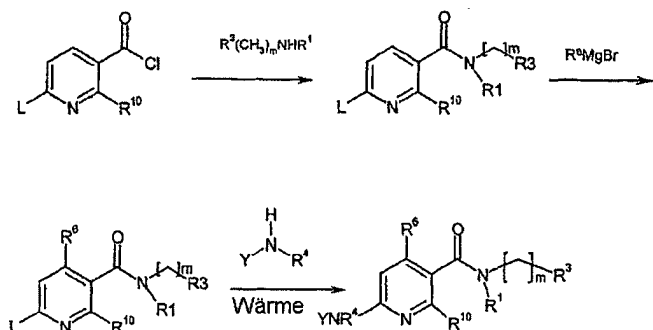
[0050] Darüber hinaus können Verbindungen der Formel (I) wie in Schema 4 gezeigt hergestellt werden.

Schema 4



wobei L eine Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, z. B. Chlor, ist, R¹, R³, R⁴, Y, R¹⁰ und m wie für Verbindungen der Formel (I) definiert sind.

[0051] Darüber hinaus können Verbindungen der Formel (I) wie in Schema 4 gezeigt hergestellt werden.



wobei L eine Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, z. B. Chlor, ist, R¹, R³, R⁴, Y, R¹⁰ und m wie für Verbindungen der Formel (I) definiert sind.

[0052] Es sollte selbstverständlich sein, dass die vorliegende Erfindung alle Isomere der Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate einschließlich aller geometrischen, tautomeren und optischen Formen und Gemische davon (z. B. racemische Gemische) umfasst. Wenn zusätzliche chirale Zentren in Verbindungen der Formel (I) vorhanden sind, schließt die vorliegende Erfindung in ihren Umfang alle

möglichen Diastereoisomere, einschließlich Gemische davon, ein. Die unterschiedlichen isomeren Formen können durch übliche Verfahren voneinander getrennt oder gelöst werden, oder ein bestimmtes Isomer kann durch übliche Syntheseverfahren oder durch stereospezifische oder asymmetrische Synthesen erhalten werden.

[0053] Die vorliegende Erfindung schließt auch isotoopenmarkierte Verbindungen ein, welche mit denen, die in den Formeln I und den folgenden vorgetragen wurden, identisch sind bis auf die Tatsache, dass ein oder mehrere Atome durch ein Atom ersetzt wurden, das eine Atommasse oder eine Massenzahl aufweist, die anders ist als die Atommasse oder die Massenzahl, die gewöhnlich in der Natur gefunden wird. Beispiele von Isotopen, welche in die erfindungsgemäßen Verbindungen eingebaut werden können, schließen Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Fluor, Iod und Chlor, wie ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I und ^{125}I ein.

[0054] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindungen, welche die vorstehend erwähnten Isotope und/oder andere Isotope von anderen Atomen enthalten, liegen im Umfang der vorliegenden Erfindung. Isotoopenmarkierte Verbindungen der vorliegenden Erfindung, zum Beispiel solche, in welche radioaktive Isotope wie ^3H , ^{14}C eingebaut sind, sind nützlich in Arzneistoff- und/oder Substrat-Gewebe-Verteilungstests. Tritiierte, d. h. ^3H , und Kohlenstoff-14, d. h. ^{14}C -Isotope, sind besonders bevorzugt aufgrund der Leichtigkeit ihrer Herstellung und Nachweisbarkeit. ^{11}C - und ^{18}F -Isotope sind besonders in der PET (Positronenmissionstomographie) nützlich, und ^{125}I -Isotope sind besonders in der SPECT (computerisierte Einzelphotonenmissionstomographie) nützlich, wobei alle bei bildgebenden Verfahren des Gehirns nützlich sind. Ferner kann die Substitution mit schwereren Isotopen wie Deuterium, d. h. ^2H , bestimmte therapeutische Vorteile liefern, die aus der größeren metabolischen Stabilität herrühren, zum Beispiel einer erhöhten in-vivo-Halbwertszeit oder geringeren Dosierungsanforderungen, und kann daher unter bestimmten Umständen bevorzugt sein. Erfindungsgemäße isotoopenmarkierte Verbindungen der Formel I und der nachfolgenden können im Allgemeinen durch Durchführen der in den Schemata und/oder in den nachstehenden Beispielen offenbarten Verfahren hergestellt werden, indem ein leicht erhältliches isotoopenmarkiertes Reagens ein nicht isotoopenmarkiertes Reagens ersetzt.

[0055] Die Verbindungen der Formel (I) können in kristalliner oder nicht-kristalliner Form hergestellt werden, und, falls kristallin, gegebenenfalls hydratisiert oder solvatisiert werden. Diese Erfindung schließt stöchiometrische Hydrate oder Solvate ebenso wie Verbindungen, welche variable Mengen an Wasser und/oder Lösungsmittel enthalten, ein.

[0056] Die Verbindungen der Erfindung binden selektiv an den CB2-Rezeptor und sind deshalb bei der Behandlung von CB2-Rezeptor-vermittelten Erkrankungen nützlich.

[0057] Im Hinblick auf ihre Fähigkeit, an den CB2-Rezeptor zu binden, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Behandlung der nachfolgenden Störungen nützlich sein. So können die Verbindungen der Formel (I) als Analgetika nützlich sein. Zum Beispiel können sie in der Behandlung von chronischem Entzündungsschmerz (z. B. Schmerz, der mit rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, rheumatoider Spondylitis, Gichtarthritis und juveniler Arthritis in Zusammenhang steht), wobei die Eigenschaft der Erkrankungsmodifikation und der Gelenkstrukturkonservierung eingeschlossen ist; bei Muskel-Skelett-Schmerz; Schmerz des unteren Rückens und Nackenschmerz, Verstauchungen und Zerrungen; neuropathischem Schmerz; sympathisch aufrechterhaltenem Schmerz; Myositis; mit Krebs und Fibromyalgie in Zusammenhang stehendem Schmerz; mit Migräne in Zusammenhang stehendem Schmerz; mit Influenza oder anderen viralen Infektionen, wie der gewöhnlichen Erkältung, in Zusammenhang stehendem Schmerz; rheumatischem Fieber; mit funktionellen Darmstörungen wie nicht-ulzerativer Dyspepsie in Zusammenhang stehendem Schmerz; nicht-kardialen Brustschmerz und Reizdarmsyndrom, mit Myokardischämie in Zusammenhang stehendem Schmerz; postoperativem Schmerz; Kopfschmerz; Zahnschmerz; Dysmenorrhoe, chronischem Schmerz, Dentalschmerz-Algesie, Beckenschmerz, post-Insult-Schmerz und Menstruationsschmerz nützlich sein.

[0058] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch eine nützliche Erkrankungsmodifikation oder Gelenkstruktur-Konservierung bei multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, rheumatoider Spondylitis, Gichtarthritis und juveniler Arthritis sein.

[0059] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können besonders nützlich in der Behandlung von neuropathischem Schmerz sein. Neuropathische Schmerzsyndrome können sich nach einer neuronalen Verletzung entwickeln und der daraus herrührende Schmerz kann für Monate oder Jahre andauern, sogar nachdem die ursprüngliche Verletzung geheilt worden ist. Eine neuronale Verletzungen kann in den peripheren Nerven, der

hinteren Spinalnervenzurkeln, dem Rückenmark oder bestimmten Regionen des Gehirns auftreten. Neuropathische Schmerzsyndrome werden traditionell gemäß der Erkrankung oder dem Ereignis klassifiziert, welches diese herbeiführte. Neuropathische Schmerzsyndrome schließen ein: diabetische Neuropathie; Ischiasbeschwerden; nicht spezifischer Schmerz des unteren Rückens; Multiple-Sklerose-Schmerz; Fibromyalgie; mit HIV in Zusammenhang stehende Neuropathie; post-Herpes-Neuralgie; Trigeminusneuralgie; und Schmerz, der von einem physischen Trauma, Amputation, Krebs, Toxinen oder chronischen Entzündungszuständen herührt. Diese Zustände sind schwer zu behandeln, und obwohl von verschiedenen Arzneistoffen bekannt ist, dass sie eine begrenzte Wirksamkeit aufweisen, wird eine vollständige Schmerzkontrolle selten erreicht. Die Symptome von neuropathischem Schmerz sind unglaublich heterogen und werden häufig als spontaner, einschließender und stechender Schmerz oder andauernder, brennender Schmerz beschrieben. Zudem gibt es Schmerz, der mit normal nicht schmerzhaften Empfindungen wie "Kribbeln" (Parästhesien und Dysästhesien), erhöhter Empfindsamkeit gegenüber Berührungen (Hyperästhesie), schmerzhafter Empfindung nach harmloser Stimulation (dynamische, statische oder thermische Allodynie), erhöhter Empfindsamkeit auf gesundheitsschädliche Stimuli (thermische, kalte, mechanische Hyperalgesie), anhaltendes Schmerzempfinden nach Entfernen der Stimulation (Hyperpathie) oder einem Fehlen oder einem Defizit der selektiven sensorischen Nervenbahnen (Hypalgie) in Zusammenhang steht.

[0060] Die Verbindungen der Formel (I) können auch in der Behandlung von Fieber nützlich sein.

[0061] Die Verbindungen der Formel (I) können auch in der Behandlung von Entzündung nützlich sein, zum Beispiel in der Behandlung von Hautzuständen (z. B. Sonnenbrand, Verbrennungen, Ekzem, Dermatitis, Psoriasis); ophthalmischen Erkrankungen wie Glaukom, Retinitis, Retinopathien, Uveitis und von einer akuten Verletzung des Augengewebes (z. B. Konjunktivitis); Lungenstörungen (z. B. Asthma, Bronchitis, Emphysem, allergischer Rhinitis, Atemnotsyndrom, Taubenzüchterkrankheit, Farmerlunge, chronische obstruktive Lungenkrankheit (COPD); Husten, Störungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. aphthöses Ulkus, Crohn-Krankheit, atopische Gastritis, Gastritis variablen Formen, Colitis ulcerosa, Zöliakie, regionale Ileitis, Reizdarmsyndrom, entzündliche Darmerkrankung, gastroösophagealer-Rückfluss-Krankheit, Erbrechen, Oesophagitis, Organtransplantation; anderen Zuständen mit einer entzündlichen Komponente wie Gefäßkrankheit, Migräne, Periarthritis nodosa, Thyreoiditis, aplastische Anämie, Hodgkin-Krankheit, Sklerodermie, Myasthenia gravis, Multiple Sklerose, Sarkoidose, nephrotisches Syndrom, Bechet-Syndrom, Polymyositis, Gingivitis, Myokard-Ischämie, Pyrexie, systemischen Lupus erythematosus, Tendinitis, Bursitis und Sjögren-Syndrom.

[0062] Die Verbindungen der Formel (I) können auch nützlich sein in der Behandlung von Blasenhyperreflexie nach Blasenentzündung.

[0063] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich in der Behandlung von immunologischen Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, Immunschwächekrankheiten oder Organtransplantation. Die Verbindungen der Formel (I) sind auch wirksam beim Steigern der Latenz der HIV-Infektion.

[0064] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich in der Behandlung von Erkrankungen durch anormale Blutplättchenfunktion (z. B. okklusive Gefäßerkrankungen).

[0065] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich in der Behandlung von Neuritis, Sodbrennen, Dysphagie, Becken-Hypersensibilität, Harninkontinenz, Cystitis oder Pruritis.

[0066] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich zur Zubereitung eines Arzneistoffs mit diuretischer Wirkung.

[0067] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich in der Behandlung von Impotenz oder erektiler Dysfunktion.

[0068] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich, um die hämodynamischen Nebenwirkungen von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneistoffen (NSAIDs) und Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, (COX-2)-Inhibitoren, abzuschwächen.

[0069] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich in der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen und Neurodegeneration wie Demenz, insbesondere degenerative Demenz (einschließlich seniler Demenz, Alzheimer-Krankheit, Pick-Krankheit, Huntington-Chorea, Parkinson-Krankheit und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Motoneuronerkrankung); Gefäßdemenz (einschließlich Multiinfarktdemenz); ebenso wie Demenz, die mit den intrakraniellen Raum belegenden Läsionen in Zusammenhang steht; Trauma; Infektionen

und damit in Zusammenhang stehenden Zustände (einschließlich HIV-Infektion); Demenz bei der Parkinson-Krankheit; Metabolismus; Toxine; Anoxie und Vitaminmangel; und milder kognitiver Beeinträchtigung, die mit dem Altern in Zusammenhang steht, insbesondere die altersbedingte Gedächtnisschwäche. Die Verbindungen können auch nützlich sein zur Behandlung amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Nervenentzündung.

[0070] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch in der Neuroprotektion und in der Behandlung von Neurodegeneration nach einem Insult, Herzstillstand, Lungenbypass, traumatischen Hirnverletzung, Rückenmarksverletzung oder dergleichen nützlich.

[0071] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch in der Behandlung von Tinnitus nützlich.

[0072] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch in der Behandlung von psychiatrischer Krankheit wie zum Beispiel Schizophrenie, Depression (wobei der Begriff hierin verwendet wird, um bipolare Depression, unipolare Depression, einzelne oder sich wiederholende hauptsächlich depressive Episoden zu bezeichnen, mit oder ohne psychotische Symptome, katatone Symptome, melancholische Symptome, atypische Symptome oder postpartalem Ausbruch, jahreszeitliche affektive Störung, dysthyme Störungen mit frühem oder spätem Ausbruch und mit oder ohne atypische Symptome, neurotische Depression und soziale Phobie, mit Demenz, zum Beispiel vom Alzheimer Typ, einhergehende Depression, schizoaffektive Störung oder den unterdrückten Typus und depressive Störungen, die aus den allgemeinen medizinischen Bedingungen herrühren, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf Myokardinfarkt, Diabetes, Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch etc.), Angststörungen (einschließlich generalisierte Angststörung und soziale Angststörung), Panikstörung, Agoraphobie, soziale Phobie, obsessive kompulsive Störung und posttraumatische Stressstörung, Gedächtnisstörungen einschließlich Demenz, amnesische Störungen und altersbedingte Gedächtnisschwäche, Störungen des Essverhaltens einschließlich Anorexia nervosa und Bulimia nervosa, Sexualdysfunktion, Schlafstörungen (einschließlich Störungen des Zirkadianrhythmus, Dyssomnie, Insomnie, Schlafapnoe und Narkolepsie), Entwöhnung vom Missbrauch von Drogen wie Kokain, Ethanol, Nikotin, Benzodiazepinen, Alkohol, Koffein, Phencyclidin (phencyclidinartigen Verbindungen), Opiaten (z. B. Cannabis, Heroin, Morphin), Amphetamin oder mit Amphetamin verwandten Drogen (z. B. Dextroamphetamin, Methylamphetamin) oder einer Kombination davon.

[0073] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich in der Vorbeugung oder Verringerung der Abhängigkeit von einem Abhängigkeit auslösenden Mittel oder in der Vorbeugung oder Verringerung der Toleranzbildung oder der umgekehrten Toleranzbildung gegenüber einem Abhängigkeit auslösenden Mittel. Beispiele für Abhängigkeit auslösende Mittel schließen Opiode (z. B. Morphin), ZNS-Sedativa (z. B. Ethanol), Psychostimulantien (z. B. Kokain) und Nikotin ein.

[0074] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch nützlich in der Behandlung von Nierendysfunktion (Nephritis, insbesondere mesangialer proliferativer Glomerulonephritis, nephritischem Syndrom), Leberdysfunktion (Hepatitis, Zirrhose), gastrointestinaler Dysfunktion (Diarrhoe) und Kolonkrebs.

[0075] Die Verbindungen der Formel (I) können in der Behandlung von Blasenhyperreflexie nach einer Blasenentzündung nützlich sein.

[0076] Es sollte selbstverständlich sein, dass Bezugnahmen auf die Behandlung sowohl die Behandlung der etablierten Symptome als auch die vorbeugende Behandlung einschließen, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben.

[0077] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung stellen wir eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zur Anwendung in der Human- oder Veterinärmedizin bereit.

[0078] Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung stellen wir eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zur Anwendung in der Behandlung eines Zustands bereit, der durch die Aktivität von Cannabinoid-2-Rezeptoren vermittelt wird.

[0079] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in einem Verfahren verwendet werden zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Patienten, der an einem Zustand leidet, der durch die Aktivität von Cannabinoid-2-Rezeptoren vermittelt wird, was das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon an den Patienten umfasst.

[0080] Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon zur Herstellung eines therapeutischen Mittels zur Behandlung oder Vorbeugung eines Zustands wie einer Immunstörung, einer entzündlichen Störung, Schmerz, rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Osteoarthritis oder Osteoporose bereitgestellt.

[0081] Bevorzugt ist der Schmerz ausgewählt aus Entzündungsschmerz, viszeralem Schmerz, Krebschmerz, neuropathischem Schmerz, Schmerz des unteren Rückens, Muskel-Skelett-Schmerz, postoperativem Schmerz, akutem Schmerz und Migräne. Stärker bevorzugt ist der Entzündungsschmerz ein Schmerz, der mit rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis in Zusammenhang steht.

[0082] Um eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon in der Behandlung von Menschen und anderen Säugern zu verwenden, wird sie normalerweise in Übereinstimmung mit der pharmazeutischen Standardpraxis als Arzneimittel formuliert. Deshalb wird in einer anderen Ausführungsform der Erfindung ein Arzneimittel bereitgestellt, welches eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon umfasst, das zur Anwendung in der Human- oder Veterinärmedizin angepasst ist.

[0083] Wie hierin verwendet bedeutet "Modulator" sowohl Antagonist, vollständiger oder partieller Agonist und inverser Agonist. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Modulatoren Agonisten.

[0084] Der Begriff "Behandlung" oder "Behandeln" schließt wie hierin verwendet die Behandlung von etablierten Störungen ein und schließt auch die Prophylaxe davon ein. Der Begriff "Prophylaxe" wird hierin verwendet, um das Vorbeugen von Symptomen in einem bereits befallenen Patienten oder das Vorbeugen des Wiederauftretens von Symptomen in einem befallenen Patienten auszudrücken und ist nicht auf die vollständige Vorbeugung eines Befalls beschränkt.

[0085] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate können auf eine Standardweise zur Behandlung der angezeigten Erkrankungen verabreicht werden, zum Beispiel oral, parenteral, sublingual, dermal, intranasal, transdermal, rektal, über Inhalation oder über bukkale Verabreichung.

[0086] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Derivate, welche wirksam sind, wenn sie oral verabreicht werden, können als Sirup, Tabletten, Kapseln und Lutschtabletten formuliert werden. Eine Sirupformulierung wird im Allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder des Salzes in einem flüssigen Träger, zum Beispiel Ethanol, Erdnussöl, Olivenöl, Glycerin oder Wasser, mit einem Geschmacksstoff oder Farbstoff bestehen. Wo die Zusammensetzung in Form einer Tablette vorliegt, kann jeder pharmazeutische Träger, der routinemäßig zur Herstellung fester Formulierungen verwendet wird, verwendet werden. Beispiele für derartige Träger schließen Magnesiumstearat, Kaolin, Talk, Gelatine, Gummi Arabicum, Stearinsäure, Stärke, Lactose und Saccharose ein. Wenn die Zusammensetzung in Form einer Kapsel vorliegt, ist jedes routinemäßige Einkapselungsverfahren geeignet, zum Beispiel unter Verwendung der vorstehend erwähnten Träger in einer Hartgelatine-Kapselhülle. Wenn die Zusammensetzung in Form einer Weichgelatine-Kapselhülle vorliegt, kann jeder pharmazeutische Träger, der routinemäßig zum Herstellen von Dispersionen oder Suspensionen verwendet wird, in Betracht gezogen werden, zum Beispiel wässrige Gummi, Cellulosen, Silicate oder Öle, und werden in eine Weichgelatine-Kapselhülle eingebracht.

[0087] Typische parenterale Zusammensetzungen bestehen aus einer Lösung oder Suspension einer Verbindung oder eines Derivats in einem sterilen, wässrigen oder nicht wässrigen Träger, der gegebenenfalls ein parenteral verträgliches Öl enthält, zum Beispiel Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Lecithin, Erdnussöl oder Sesamöl.

[0088] Typische Zusammensetzungen zur Inhalation liegen in Form einer Lösung, Suspension oder Emulsion vor, die als trockenes Pulver oder in Form eines Aerosols unter Verwendung eines üblichen Treibmittels wie Dichlordifluormethan oder Trichlorfluormethan verabreicht werden können.

[0089] Eine typische Suppositorium-Formulierung umfasst eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, das wirksam ist, wenn es auf diesem Wege verabreicht wird, mit einem Binde- und/oder Gleitmittel, zum Beispiel Polymerglykolen, Gelatinen, Kakaobutter oder anderen niedrig schmelzenden pflanzlichen Wachsen oder Fetten oder ihren synthetischen Analoga.

[0090] Typische dermale und transdermale Formulierungen umfassen ein übliches wässriges oder nicht wässriges Vehikel, zum Beispiel eine Creme, Salbe, Lotion oder Paste, oder liegen in Form eines arzneimittel-

haltigen Verbands, Pflasters oder einer Membran vor.

[0091] Bevorzugt liegt die Zusammensetzung in einer Dosierungseinheitsform vor, zum Beispiel einer Tablette, Kapsel oder einer festgelegten Aerosoldosis, so dass der Patient eine Einzeldosis verabreichen kann.

[0092] Jede Dosierungseinheit zur oralen Verabreichung enthält geeigneterweise 0,01 mg/kg bis 500 mg/kg, zum Beispiel 0,1 mg bis 500 mg/kg, und bevorzugt von 0,01 mg bis 100 mg/kg, zum Beispiel 1 mg/kg bis 100 mg/kg, und jede Dosierungseinheit zur parenteralen Verabreichung enthält geeigneterweise 0,1 mg bis 100 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, berechnet als die freie Säure. Jede Dosierungseinheit zur intranasalen Verabreichung enthält geeigneterweise 1 – 400 mg und bevorzugt 10 bis 200 mg pro Person. Eine topische Formulierung enthält geeigneterweise 0,01 – 50% einer Verbindung der Formel (I).

[0093] Das tägliche Dosierungsregime zur oralen Verabreichung beträgt geeigneterweise etwa 0,01 mg/kg bis 40 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, berechnet als die freie Säure. Das tägliche Dosierungsregime zur parenteralen Verabreichung beträgt geeigneterweise etwa 0,001 mg/kg bis 40 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats davon, berechnet als die freie Säure. Das tägliche Dosierungsregime zur intranasalen Verabreichung und oralen Inhalation beträgt geeigneterweise etwa 10 bis etwa 500 mg/Person. Der Wirkstoff kann 1 bis 6 Mal am Tag verabreicht werden, bis er ausreichend ist, um die gewünschte Wirkung zu entfalten.

[0094] Es kann von Vorteil sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Nanoteilchen herzustellen. Dies kann die orale Bioverfügbarkeit der Verbindungen verbessern. Zum Zweck der vorliegenden Erfindung wird "Nanopartikel" definiert als feste Teilchen, wobei 50% der Teilchen eine Teilchengröße von weniger als 1 µm aufweisen, stärker bevorzugt weniger als 0,75 µm.

[0095] Die Teilchengröße der festen Teilchen der Verbindung (I) kann durch Laserdiffraktion bestimmt werden. Eine zur Bestimmung der Teilchengröße durch Laserdiffraktion geeignete Maschine ist ein Laser-Teilchengröße-Analysegerät von Lecotrac unter Verwendung einer optischen Bank von HELOS, die mit einer QUI-XEL-Dispergiereinheit ausgestattet ist.

[0096] Es sind zahlreiche Verfahren zur Synthese von festen Teilchen in nanopartikulärer Form bekannt. Typischerweise umfassen die Verfahren ein Mahlverfahren, bevorzugt ein Nassmahlverfahren in Gegenwart eines oberflächenmodifizierenden Mittels, welches die Aggregation und/oder das Kristallwachstum der einmal erzeugten Nanoteilchen hemmt. In einer anderen Ausführungsform können diese Verfahren ein Ausfällungsverfahren einschließen, bevorzugt ein Ausfällungsverfahren in einem wässrigen Medium aus einer Lösung des Arzneistoffs in einem nicht wässrigen Lösungsmittel.

[0097] Repräsentative Verfahren zur Herstellung von festen Teilchen in nanopartikulärer Form sind in den nachstehend aufgelisteten Patenten und Veröffentlichungen beschrieben.

[0098] U.S.-Patent Nr. 4,826,689 von Violanto & Fischer, U.S.-Patent Nr. 5,145,684 von Liversidge et al.

[0099] U.S.-Patent Nr. 5,298,262 von Na & Rajagopalan, U.S.-Patent Nr. 5,302,401 Liversidge et al. U.S.-Patent Nr. 5,336,507 von Na & Rajagopalan, U.S.-Patent Nr. 5,340,564 von Illig & Sarpotdar

[0100] U.S.-Patent Nr. 5,346,702 von Na & Rajagopalan, U.S.-Patent Nr. 5,352,459 von Hollister et al. U.S.-Patent Nr. 5,354,560 von Lovrecich, U.S.-Patent Nr. 5,384,124 von Courteille et al., U.S.-Patent Nr. 5,492,824 von June, U.S.-Patent Nr. 5,503,723 von Ruddy et al., U.S.-Patent Nr. 5,510 118 von Bosch et al., U.S.-Patent Nr. 5,518 von Bruno et al, U.S.-Patent Nr. 5,518,738 von Eickhoff et al., U.S.-Patent Nr. 5,534,270 von De Castro, U.S.-Patent Nr. 5,536,508 von Canal et al., U.S.-Patent Nr. 5,552,160 von Liversidge et al., U.S.-Patent Nr. 5,560,931 von Eickhoff et al., U.S.-Patent Nr. 5,560,932 von Bagchi et al., U.S.-Patent Nr. 5,565,188 von Wong et al., U.S.-Patent Nr. 5,571,536 von Eickhoff et al., U.S.-Patent Nr. 5,573,783 von Desieno & Stetsko, U.S.-Patent Nr. 5,580,579 von Ruddy et al., U.S.-Patent Nr. 5,585,108 von Ruddy et al., U.S.-Patent Nr. 5,587,143 von Wong, U.S.-Patent Nr. 5,591,456 von Franson et al., U.S.-Patent Nr. 5,622,938 von Wong, U.S.-Patent Nr. 5,662,883 von Bagchi et al., U.S.-Patent Nr. 5,665,331 von Bagchi et al., U.S.-Patent Nr. 5,718,919 von Ruddy et al., U.S.-Patent Nr. 5,747,001 von Wiedmann et al., WO 93/25190, WO 96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 und WO 01/41760.

- [0101]** Derartige Verfahren können leicht an die Herstellung der Verbindung (I) in nanopartikulärer Form angepasst werden.
- [0102]** Das Verfahren verwendet bevorzugt einen Nassmahl-Schritt, der in einer Mühle wie einer Dispergiermühle durchgeführt wird, um eine nanopartikuläre Form der Verbindung herzustellen. Die Verfahren können in die Praxis umgesetzt werden unter Verwendung einer üblichen Nassmahntechnik wie der, die in Lachmann et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Kapitel 2, "Milling", S. 45 (1986) beschrieben ist.
- [0103]** In weiterer Verfeinerung beschreibt WO 02/00196 (SmithKline Beecham plc) ein Nassmahlverfahren unter Verwendung einer Mühle, in welcher mindestens einige der Oberflächen aus Nylon (Polyamid) hergestellt wurden, umfassend ein oder mehrere interne Gleitmittel, zur Verwendung in der Herstellung von festen Teilchen einer Arzneistoff-Substanz in nanopartikulärer Form.
- [0104]** Die Verbindungen der Erfindung können in nanopartikulärer Form durch Nassmahlen einer Suspension der Verbindung in einer Mühle mit mindestens einer Kammer und Rührvorrichtungen hergestellt werden, wobei die Kammer(n) und/oder die Rührvorrichtung bedeutet, dass sie ein gleitfähig gemachtes Nylon, wie in WO 02/00196 beschrieben, umfasst.
- [0105]** Die Suspension einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Verwendung beim Nassmahlen ist typischerweise eine flüssige Suspension der rohen Verbindung in einem flüssigen Medium. Mit "Suspension" ist gemeint, dass die Verbindung in dem flüssigen Medium im Wesentlichen unlöslich ist. Repräsentative flüssige Medien schließen ein wässriges Medium ein. Unter Verwendung des vorstehend beschriebenen Verfahrens kann die mittlere Teilchengröße der rohen erfindungsgemäßen Verbindung bis zu 1 mm im Durchmesser betragen. Dies vermeidet vorteilhafterweise die Notwendigkeit, die Verbindung vorzubehandeln.
- [0106]** Das wässrige Medium, das dem Mahlen unterzogen werden soll, umfasst die Verbindung (I), welche in etwa 1% bis etwa 40% Gew./Gew., bevorzugt etwa 10% bis etwa 30% Gew./Gew., stärker bevorzugt etwa 20% Gew./Gew. vorhanden ist.
- [0107]** Das wässrige Medium kann ferner einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche wasserlösliche Träger umfassen, die für die sterische Stabilisation und das anschließende Verarbeiten der Verbindung (I) nach dem Mahlen zu einem Arzneimittel, z. B. durch Sprühtrocknen, geeignet sind. Pharmazeutisch verträgliche Exzipienten, die für die sterische Stabilisation und Sprühtrocknen am meisten geeignet sind, sind oberflächenaktive Mittel wie Poloxamere, Natriumlaurylsulphat und Polysorbate etc., Stabilisatoren wie Cellulosen, z. B. Hydroxypropylmethylcellulose; und Träger wie Kohlenhydrate, z. B. Mannit.
- [0108]** Das wässrige Medium, das dem Mahlen unterzogen werden soll, kann ferner Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) umfassen, die in etwa 0,1 bis etwa 10% Gew./Gew. vorhanden ist.
- [0109]** Das Verfahren kann den anschließenden Schritt des Trocknens der erfindungsgemäßen Verbindung umfassen, um ein Pulver zu ergeben.
- [0110]** Dementsprechend umfasst ein geeignetes Verfahren zum Herstellen eines Arzneimittels, das eine erfindungsgemäße Verbindung enthält, das Herstellen einer Verbindung der Formel (I) in nanopartikulärer Form, gegebenenfalls gefolgt von Trocknen, um ein Pulver zu ergeben. Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist ein Arzneimittel umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, in welchem die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon in festen Teilchen in nanopartikulärer Form vorhanden ist, in Beimischung mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Exzipienten.
- [0111]** Mit "Trocknen" ist die Entfernung von jeglichem Wasser oder anderem flüssigen Vehikel gemeint, das während des Verfahrens verwendet wurde, um die Verbindung der Formel (I) in flüssiger Suspension oder Lösung zu halten. Dieser Trocknungsschritt kann jedes auf dem Fachgebiet zum Trocknen bekannte Verfahren sein, einschließlich Gefriertrocknen, Sprühgranulation oder Sprühtrocknen. Von diesen Verfahren ist Sprühtrocknen besonders bevorzugt. All diese Techniken sind auf dem Fachgebiet bekannt. Sprühtrocknen/Wirbelschichtgranulation der gemahlenden Zusammensetzungen wird am geeignetsten unter Verwendung eines Sprühtrockners wie einem Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Dänemark] oder einem Wirbelschicht-trockner, wie dem von Glatt, Deutschland, hergestellten, durchgeführt.
- [0112]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung ein Arzneimittel wie hierin vorstehend definiert

in Form eines getrockneten Pulvers bereit, das durch Nassmahlen fester Teilchen der Verbindung der Formel (I) gefolgt von Sprühtrocknen der so erhaltenen Suspension erhältlich ist.

[0113] Vorzugsweise umfasst das hierin vorstehend definierte Arzneimittel ferner HPMC, welche in weniger als 15% Gew./Gew. vorhanden ist, bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 10% Gew./Gew.

[0114] Die CB₂-Rezeptor-Verbindungen zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung können in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln, zum Beispiel COX-2-Inhibitoren wie Celecoxib, Deracoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib oder COX-189; 5-Lipoxygenaseinhibitoren; NSAIDs wie Aspirin, Diclofenac, Indomethacin, Nabumeton oder Ibuprofen; Leukotrien-Rezeptorantagonisten; DMARDs wie Methotrexat; Adenosin-A1-Rezeptoragonisten; Natriumkanalblockern wie Lamotrigin; NMDA-Rezeptormodulatoren wie Glycinerzeptorantagonisten; Gabapentin und verwandten Verbindungen; tricyclischen Antidepressiva wie Amitriptylin; neuronenstabilisierenden antiepileptischen Arzneistoffen; monoaminergen Aufnahmehemmhörern wie Venlafaxin; opioiden Analgetika; Lokalanästhetika; SHT₁-Agonisten wie Triptanen, zum Beispiel Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Almotriptan oder Rizatriptan; EP₁-Rezeptorliganden; EP₄-Rezeptorliganden; EP₂-Rezeptorliganden; EP₃-Rezeptorliganden; EP₄-Antagonisten; EP₂-Antagonisten und EP₃-Antagonisten; Bradykinin-Rezeptorliganden und dem Vanilloid-Rezeptorligand, antirheumatoiden Arthritisarzneistoffen, zum Beispiel anti-TNF-Arzneistoffen, z. B. Enbrel, Remicade, anti-IL-1-Arzneistoffen oder DMARDs, z. B. Leflunamid, verwendet werden. Wenn die Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden, können die Verbindungen entweder nacheinander oder gleichzeitig über jeden geeigneten Verabreichungsweg verabreicht werden.

[0115] Zusätzliche COX-2-Inhibitoren werden in den US-Patenten Nr. 5,474,995; US 5,633,272; US 5,466,823, US 6,310,099 und US 6,291,523; und in WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484; WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 und WO 02/18374 offenbart.

[0116] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Kombination mit anderen wirksamen Stoffen wie 5HT₃-Antagonisten, NK-1-Antagonisten, Serotoninagonisten, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmhörern (SSRI), Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmhörern (SNRI), tricyclischen Antidepressiva und/oder dopaminergen Antidepressiva verabreicht werden.

[0117] Geeignete 5HT₃-Antagonisten, die in Kombination mit der erfindungsgemäßen Verbindung verwendet werden können, schließen zum Beispiel Ondansetron, Granisetron, Metoclopramid ein.

[0118] Geeignete Serotonin-Agonisten, die in Kombination mit der erfindungsgemäßen Verbindung verwendet werden können, schließen Sumatriptan, Rauwolscin, Yohimbin, Metoclopramid ein.

[0119] Geeignete SSRIs, die in Kombination mit der erfindungsgemäßen Verbindung verwendet werden können, schließen Fluoxetin, Citalopram, Femoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Indalpin, Sertralin, Zimeldin ein.

[0120] Geeignete SNRIs, welche in Kombination mit der erfindungsgemäßen Verbindung verwendet werden können, schließen Venlafaxin und Reboxetin ein.

[0121] Geeignete tricyclische Antidepressiva, welche in Kombination mit einer erfindungsgemäßen Verbindung verwendet werden können, schließen Imipramin, Amitriptylin, Chlomipramin und Nortriptylin ein.

[0122] Geeignete dopaminerge Antidepressiva, welche in Kombination mit einer erfindungsgemäßen Verbindung verwendet werden können, schließen Bupropion und Amineptin ein.

[0123] Es wird selbstverständlich sein, dass die Verbindungen jeder der vorstehenden Kombinationen oder Zusammensetzungen gleichzeitig (entweder in der gleichen oder unterschiedlichen pharmazeutischen Formulierungen), getrennt oder nacheinander verabreicht werden können.

[0124] Die Erfindung stellt deshalb in einer weiteren Ausführungsform eine Kombination bereit, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, zusammen mit (einem) weiteren therapeutischen Mittel oder Mitteln.

[0125] Die Kombinationen, auf die vorstehend Bezug genommen wurde, können geeigneterweise in Form einer pharmazeutischen Formulierung zur Anwendung dargereicht werden und deshalb umfassen pharmazeu-

tische Formulierungen, die eine Kombination wie vorstehend definiert zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten beinhalten, eine weitere Ausführungsform der Erfindung. Die einzelnen Bestandteile derartiger Kombinationen können entweder nacheinander oder gleichzeitig in getrennten oder vereinigten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.

[0126] Wenn eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon in Kombination mit einem zweiten therapeutischen Mittel verwendet wird, das gegen den gleichen Erkrankungszustand wirksam ist, kann sich die Dosis jeder Verbindung von der unterscheiden, wenn die Verbindung allein verwendet wird. Die geeigneten Dosen werden von einem Fachmann leicht ermittelt werden.

Bestimmung der Cannabinoid-CB1-Rezeptoragonist-Aktivität

[0127] Die Cannabinoid-CB1-Rezeptoragonist-Aktivität der Verbindungen der Formel (I) wurde in Übereinstimmung mit dem folgenden experimentellen Verfahren ermittelt.

Experimentelles Verfahren

[0128] Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*), welche den humanen Cannabinoid-CB1-Rezeptor exprimieren, wurden durch Integration einer Expressionskassette im chromosomalen Locus *ura3* des Hefestamms MMY23 erzeugt. Diese Kassette besteht aus DNA-Sequenz, welche den humanen CB1-Rezeptor kodiert, flankiert vom Hefe-GPD-Promoter am 5'-Ende des CB1 und einer Hefe-Transkriptionsterminatorsequenz am 3'-Ende von CB1. MMY23 exprimiert eine chimäre Hefe-/Säuger-G-Protein-alpha-Untereinheit, in der die 5 C-terminalen Aminosäuren von Gpal durch die 5 C-terminalen Aminosäuren des humanen Gai3 ersetzt werden (wie in Brown et al. (2000), Yeast 16: 11 – 22 beschrieben). Man ließ die Zellen bei 30°C in flüssigem Synthetic Complete (SC) Hefemedium (Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Bd. 194) wachsen, dem Uracil, Tryptophan, Adenin und Leucin in der späten logarithmischen Phase fehlten (annähernd 6 OD₆₀₀/ml).

[0129] Die Agonisten wurden als 10 mM Stocklösungen in DMSO hergestellt. Die EC₅₀-Werte (die Konzentration, die erforderlich ist, um 50% der maximalen Reaktion zu erzeugen) wurden unter Verwendung von Verdünnungen zwischen dem 3- und 5-fachen (BiomekFX, Beckman) in DMSO bewertet. Die Agonistenlösungen in DMSO (1% finales Testvolumen) wurden in schwarze Mikrotiterplatten mit klarem Boden von NUNC (96 oder 384 Vertiefungen) überführt. Die Zellen wurden in einer Dichte von 0,2 OD₆₀₀/ml in SC-Medium, dem Histidin, Uracil, Tryptophan, Adenin und Leucin fehlten und das mit 10 mM 3-Aminotriazol, 0,1 M Natriumphosphat, pH-Wert 7,0, und 20 µM Fluorescein-di-β-D-glucopyranosid (FDGlu) ergänzt war, suspendiert. Dieses Gemisch (50 µl pro Vertiefung für Platten mit 384 Vertiefungen, 200 µl pro Vertiefung für Platten mit 96 Vertiefungen) wurde dem Agonisten in den Testplatten (Multidrop 384, Labsystems) zugegeben. Nach der Inkubation bei 30°C für 24 Stunden wurde die Fluoreszenz, die vom Abbau des FDGlu in Fluorescein aufgrund der Exoglucanase, einem endogenen Hefeenzym, das während des agoniststimulierten Zellwachstums erzeugt wurde, unter Verwendung eines Spectrofluor-Mikrotiterplatten-Lesegeräts (Tecan; Anregungswellenlänge: 485 nm, Emissionswellenlänge: 535 nm) bestimmt.

[0130] Die Fluoreszenz wurde gegen die Verbindungskonzentration aufgetragen und iterativ kurvenangepasst unter Verwendung einer Vier-Parameter-Anpassung, um einen Konzentrations-Wirkungs-Wert zu erzeugen. Die Wirksamkeit (E_{max}) wurde aus der Gleichung

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

berechnet, wobei Max_[Verbindung X] und Min_[Verbindung X] jeweils das angepasste Maximum und Minimum von der Konzentrations-Wirkungskurve für Verbindung X sind, und Max_[HU210] und Min_[HU210] jeweils das angepasste Maximum und Minimum von der Konzentrations-Wirkungskurve für (6aR, 10aR)-3-(1,1'-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol (HU210; erhältlich von Tocris) sind. Werte für ein gleichermaßen wirksames molares Verhältnis (EMR) wurden berechnet aus der Gleichung

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

wobei EC_{50[Verbindung X]} der EC₅₀-Wert der Verbindung X ist und EC_{50[HU210]} der EC₅₀-Wert von HU210 ist.

[0131] Die Verbindungen der Beispiele, die gemäß diesem Verfahren getestet worden waren, wiesen EC₅₀-Werte > 30.000 nM am klonierten humanen Cannabinoid-CB1-Rezeptor auf.

Bestimmung der Cannabinoid-CB2-Rezeptor-Agonist-Aktivität

[0132] Die Cannabinoid-CB2-Rezeptor-Agonist-Aktivität der Verbindungen der Formel (I) wurde in Übereinstimmung mit dem folgenden experimentellen Verfahren bestimmt.

Experimentelles Verfahren

[0133] Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*), welche den humanen Cannabinoid-CB2-Rezeptor exprimieren, wurden durch Integration einer Expressionskassette im chromosomalen Locus *ura3* des Hefestamms MMY23 erzeugt. Diese Kassette bestand aus DNA-Sequenz, welche den humanen CB2-Rezeptor kodiert, flankiert vom Hefe-GPD-Promoter am 5'-Ende des CB2 und einer Hefe-Transkriptionsterminatorsequenz am 3'-Ende von CB2. MMY23 exprimiert eine chimäre Hefe-/Säuger-G-Protein-alpha-Untereinheit, in der die 5 C-terminalen Aminosäuren von Gpal durch die 5 Aminosäuren des humanen C-terminalen Gai3 ersetzt werden (wie in Brown et al. (2000), Yeast 16: 11 – 22 beschrieben). Man ließ die Zellen bei 30°C in flüssigem Synthetic Complete (SC) Hefemedium (Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Bd. 194) wachsen, dem Uracil, Tryptophan, Adenin und Leucin in der späten logarithmischen Phase fehlten (annähernd 6 OD₆₀₀/ml).

[0134] Die Agonisten wurden als 10 mM Stocklösungen in DMSO hergestellt. Die EC₅₀-Werte (die Konzentration, die erforderlich ist, um 50% der maximalen Reaktion zu erzeugen) wurden unter Verwendung von Verdünnungen zwischen dem 3- und 5-fachen (BiomekFX, Beckman) in DMSO bewertet. Die Agonistenlösungen in DMSO (1% finales Testvolumen) wurden in schwarze Mikrotiterplatten mit klarem Boden von NUNC (96 oder 384 Vertiefungen) überführt. Die Zellen wurden in einer Dichte von 0,2 OD₆₀₀/ml in SC-Medium, dem Histidin, Uracil, Tryptophan, Adenin und Leucin fehlten und das mit 10 mM 3-Aminotriazol, 0,1 M Natriumphosphat, pH-Wert 7,0, und 20 µM Fluorescein-di-β-D-glucopyranosid (FDGlu) ergänzt war, suspendiert. Dieses Gemisch (50 µl pro Vertiefung für Platten mit 384 Vertiefungen, 200 µl pro Vertiefung für Platten mit 96 Vertiefungen) wurde dem Agonisten in den Testplatten (Multidrop 384, Labsystems) zugegeben. Nach der Inkubation bei 30°C für 24 Stunden wurde die Fluoreszenz, die vom Abbau des FDGlu in Fluorescein aufgrund der Exoglucanase, einem endogenen Hefeenzym, das während des agoniststimulierten Zellwachstums erzeugt wurden, unter Verwendung eines Spectrofluor-Mikrotiterplatten-Lesegeräts (Tecan; Anregungswellenlänge: 485 nm, Emissionswellenlänge: 535 nm) bestimmt.

[0135] Die Fluoreszenz wurde gegen die Verbindungskonzentration aufgetragen und iterativ kurvenangepasst unter Verwendung einer Vier-Parameter-Anpassung, um einen Konzentrations-Wirkungs-Wert zu erzeugen. Die Wirksamkeit (E_{max}) wurde aus der Gleichung

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

berechnet, wobei Max_[Verbindung X] und Min_[Verbindung X] jeweils das angepasste Maximum und Minimum von der Konzentrations-Wirkungskurve für Verbindung X sind, und Max_[HU210] und Min_[HU210] jeweils das angepasste Maximum und Minimum von der Konzentrations-Wirkungskurve für (6aR, 10aR)-3-(1,1'-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol (HU210; erhältlich von Tocris) sind. Werte für ein gleichermaßen wirksames molares Verhältnis (EMR) wurden berechnet aus der Gleichung

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

wobei EC_{50[Verbindung X]} der EC₅₀-Wert der Verbindung X ist und EC_{50[HU210]} der EC₅₀-Wert von HU210 ist.

[0136] Die Verbindungen der Beispiele 1 bis 4, 15, 17 bis 24, 44 bis 58, 70 bis 73 und 78, die gemäß diesem Verfahren getestet worden waren, wiesen EC₅₀-Werte von weniger als 300 nM und Wirksamkeitswerte von > 50% am klonierten humanen Cannabinoid-CB2-Rezeptor auf.

[0137] Die Verbindungen der Beispiele 5 bis 8, 14, 16 und 25 bis 32, 74 bis 76 wiesen EC₅₀-Werte > 300 nM, jedoch < 1000 nM und eine Wirksamkeit > 50% am klonierten humanen Cannabinoid-CB2-Rezeptor auf.

[0138] Die Verbindungen der Beispiele 9 bis 13, 33 bis 43 und 59 bis 69, 77 und 79 wiesen EC₅₀-Werte > 1000 nM und/oder eine Wirksamkeit < 50% am klonierten humanen Cannabinoid-CB2-Rezeptor auf.

[0139] Die folgenden Beispiele sind veranschaulichend, die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung jedoch nicht einschränkend.

[0140] Die folgenden Abkürzungen werden hierin verwendet und werden dargestellt durch:

THF ist Tetrahydrofuran;
 DDQ ist 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon;
 PTFE ist Polytetrafluorethylen;
 HPLC ist Hochleistungsflüssigchromatographie;
 DMF ist N,N-Dimethylformamid
 EtOH ist Ethanol

[0141] Alle experimentellen NMR-Daten wurden bei 400 MHz aufgezeichnet, wenn nicht anders angegeben.

Bedingungen, Hardware und Software, die für die auf die Masse gerichtete Autonurifikation verwendet wurde

Hardware

[0142] Waters 600 Gradientenpumpe, Waters 2700 Probenmanager, Waters Reagens-Manager, Micromass ZMD Massenspektrometer, Gilson 202-Fraktionensammler, Gilson Aspec-Abfallsammler

Software

[0143] Micromass Masslynx Version 3.5

Säule

[0144] Die verwendete Säule ist typischerweise eine Supelco ABZ+-Säule, deren Abmessungen 10 mm innerer Durchmesser mit 100 mm in der Länge betragen. Die Teilchengröße der stationären Phase beträgt 5 µm.

Lösungsmittel

A. Wässriges Lösungsmittel = Wasser + 0,1% Ameisensäure
 B. Organisches Lösungsmittel = MeCN : Wasser 95 : 5 + 0,05% Ameisensäure
 Zusatzlösungsmittel = MeOH : Wasser 80 : 2 + 50 mM Ammoniumacetat
 Nadelspülungs-Lösungsmittel = MeOH : Wasser : DMSO 80 : 10 : 10

Verfahren

[0145] Es wurden fünf Verfahren in Abhängigkeit von der analytischen Retentionszeit der Verbindung von Interesse verwendet.

[0146] Sie alle wiesen eine Flussrate von 20 ml/min und eine 15-minütige Laufzeit auf, welche einen 10-minütigen Gradienten, gefolgt von einer 5-minütigen Säulenspülung und einem Reäquilibrationsschritt, umfasst.

Verfahren 1 MDP 1,5 – 2,2 = 0 – 30% B

Verfahren 2 MDP 2,0 – 2,8 = 5 – 30% B

Verfahren 3 MDP 2,5 – 3,0 = 15 – 55% B

Verfahren 4 MDP 2,8 – 4,0 = 30 – 80% B

Verfahren 5 MDP 3,8 – 5,5 = 50 – 90% B

Bedingungen, Hardware und Software, die für das Biotage Horizon HPFC-System verwendet wurden

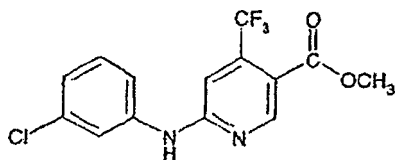
Säule: Biotage C18HS 25 + S

Fraktionsvolumen: 9 ml; UV-Grenzwert: 0,03 AU

Lösungsmittel A = Wasser, B = Acetonitril; Gradient:

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

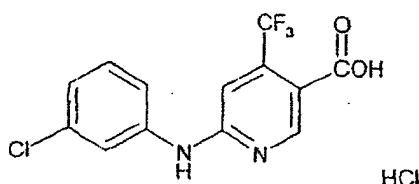
Beschreibung 1: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäuremethylester



[0147] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-(trifluormethyl)nicotinsäuremethylester (0,7 g, von Fluorochem) und 3-Chloranilin (0,62 ml) wurde für 6 h auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch verfestigte sich und die rohen Kristalle wurden für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

LC-MS (ESI+): t = 10,20 min, (MH⁺) 331 und 333.

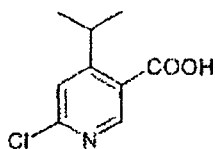
Beschreibung 2: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäure Hydrochlorid



[0148] Zu einer Suspension aus 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäuremethylester (Beschreibung 1) (1,0 g) in Ethanol (5 ml) wurde eine Lösung aus Kaliumhydroxid (510 mg) in Wasser (5 ml) zugegeben und die Lösung wurde unter Rückfluss für 30 min gerührt. Nach dem Entfernen des Ethanols unter vermindertem Druck wurde das Gemisch mit Wasser (10 ml) verdünnt und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Konzentrierte Salzsäure wurde zugegeben, um den pH-Wert auf 1 einzustellen, und der präzipitierte Feststoff wurde abfiltriert und unter Vakuum bei 60°C getrocknet, um 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäure als ihr Hydrochloridsalz (0,62 g) bereitzustellen.

LC-MS (ESI+): t = 8,51 min, (MH⁺) 317 und 319.

Beschreibung 3: 6-Chlor-4-isopropylnicotinsäure

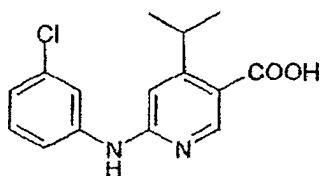


[0149] 2 M Isopropylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (48 ml) wurde tropfenweise über 1 h zu einer Lösung aus 6-Chlornicotinsäure (Aldrich) (6,0 g) in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugegeben und die Lösung wurde bei 0°C für 3 Stunden, dann bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Sie wurde auf -60°C gekühlt und Essigsäure (48 ml), Tetrahydrofuran (40 ml) und Mangan(III)acetat Dihydrat (20,4 g) wurden nacheinander zugegeben. Das Gemisch wurde bei -70° für 30 Minuten, dann bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Suspension wurde durch Celite filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (150 ml) und Wasser (120 ml) aufgeteilt und die wässrige Schicht wurde getrennt und mit Dichlormethan (2 × 50 ml) abgetrennt. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck eingedampft, um nach Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 3 : 1 Isohexan : Ethylacetat 6-Chlor-4-isopropylnicotinsäure (2,31 g) bereitzustellen.

NMR (DMSO-d₆) δ 1,21 (6H, d), 3,76 (1H, m), 7,60 (1H, s), 8,67 (1H, s), 13,55 (1H, br s).

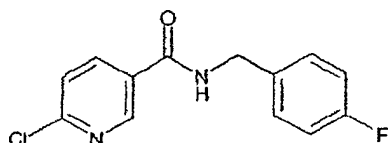
LC/MS t = 2,6 min, [MH⁺] 200 stimmt mit der Molekülformel C₉H₁₀³⁵ClNO₂ überein.

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



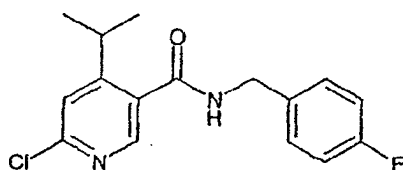
[0150] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 3) (0,50 g) und 3-Chloranilin (265 mg) wurde bei 120°C für 1,5 Stunden gerührt. Isopropanol wurde zugegeben und das Gemisch wurde abgekühlt. Der unlösliche Feststoff wurde abgefiltert, nacheinander mit Isopropanol und Ether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet, um 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure (0,51 g) bereitzustellen. NMR (DMSO- d_6) δ 1,19 (6H, d), 3,93 (1H, m), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,53 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,73 (1H, s), 12,6 (1H, br s). LC/MS $t = 3,63$ min, $[MH^+]$ 291, stimmt mit der Molekülformel $C_{15}H_{15}^{35}ClNO_2$ überein.

Beschreibung 5: 6-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)nicotinamid



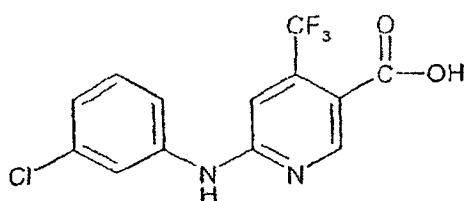
[0151] Eine Lösung aus 4-Fluorbenzylamin (4,6 g) und Triethylamin (5,57 g) in Dichlormethan (60 ml) wurde über 1 Stunde zu einer gerührten Lösung aus 6-Chlornicotinoylchlorid (Lancaster Synthesis) (6,46 g) in Dichlormethan (60 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugegeben. Das Rühren wurde für 1 Stunde fortgesetzt und man ließ das Reaktionsgemisch sich auf Umgebungstemperatur erwärmen. Die Lösung wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit wässriger 1 M Salzsäure, wässrigem gesättigten Natriumbicarbonat und Wasser verdünnt. Die getrocknete (Na_2SO_4) organische Schicht wurde bis zur Trockenheit eingedampft und mit Dichlormethan zerrieben, um 6-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)nicotinamid (6,83 g) zu ergeben. NMR (d_6 -DMSO) δ 4,47 (2H, d), 7,18 (2H, t), 7,37 (2H, m), 7,66 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,31 (1H, t). LC/MS $t = 2,50$ min, $[MH^+]$ 265

Beschreibung 6: 6-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid



[0152] Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in Tetrahydrofuran, 38 ml) wurde tropfenweise über 30 min zu einer gerührten Lösung von 6-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)nicotinamid (Beschreibung 5) (6,83 g) in THF (35 ml) bei 0°C unter Stickstoff zugegeben. Nach dem Rühren bei Umgebungstemperatur für 16 h wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und mit trockenem Methanol (6 ml) über 3 min behandelt. Nach 15 min wurde DDQ (6,45 g) zugegeben und das Rühren wurde für 30 min fortgesetzt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck auf 6 bis 7 ml eingeeengt. Das Öl wurde auf 50°C erwärmt, mit t-Butylmethylether (120 ml) behandelt und bei 55°C für 1 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff wurde mit t-Butylmethylether gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft und der Rückstand wurde durch Biotage Chromatographie über Silicagel (40 g) gereinigt, wobei mit Isohexan/Ethylacetat (7 : 3) eluiert wurde, um 6-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid (4,45 g) zu ergeben. NMR (d_6 -DMSO) δ 1,20 (6H, d), 3,22 (1H, Multiplett), 4,46 (2H, d), 7,18 (2H, t), 7,39 (2H, m), 7,55 (1H, s), 8,37 (1H, s), 9,15 (1H, t). LC/MS $t = 3,0$ min, $[MH^+]$ 307

Beschreibung 7: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure



[0153] Eine Lösung aus KOH (1,68 g, 31 mmol) in 30 ml EtOH/H₂O (1 : 1) wurde zu dem rohen Gemisch aus Beschreibung 1 zugegeben und das so erhaltene Gemisch wurde unter Rückfluss für 3 h gerührt. Die Lösung wurde unter Vakuum eingeeengt, mit Wasser verdünnt und dreimal (3 × 15 ml) mit Diethylether gewaschen. Unter Ansäuerung der wässrigen Schicht auf pH-Wert 1 mit 37% HCl wurde die Titelverbindung als das Hydro-

chloridsalz ausgefällt, das abgefiltert und unter Vakuum getrocknet wurde. Der Feststoff (2,05 g, 5,82 mmol) wurde dann in Gegenwart von PS-Diisopropylethylamin (1,5 g, 5,8 mmol, Beladung 3,88 mmol/g, von Argonaut Technologies) in Dichlormethan (25 ml) suspendiert und bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach Abfiltrieren des Harzes und Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (1,5 g) isoliert.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,16 (s br, 1H); 10,28 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,58 (ddd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,06 (ddd, 1H).

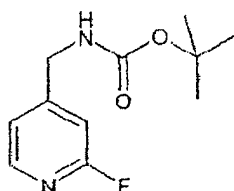
MS m/z (ESI $^+$): 317 (MH^+).

Beschreibung 8: C-(2-Fluorpyridin-4-yl)methylamin Dihydrochlorid

(a). 4-Brommethyl-2-fluorpyridin

[0154] Zu einer Lösung aus 2-Fluor-4-methylpyridin (1,0 g, von Lancaster) in Tetrachlorkohlenstoff (10 ml) wurden N-Bromsuccinimid (1,6 g, von Lancaster) und 1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitril) (100 mg, von Aldrich) zugegeben. Das Gemisch wurde dann für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Tetrachlorkohlenstoff wurde unter vermindertem Druck entfernt und der rohe ölige Feststoff wurde im nächsten Schritt ohne Reinigung verwendet. LC/MS $t = 2,38$ min, $[\text{MH}^+]$ 190 und 192.

(b). (2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)carbamidsäure-tert-butylester



[0155] Zu rohem 4-Brommethyl-2-fluorpyridin in einem Eisbad wurde 25% Ammoniaklösung (10 ml, von BDH) zugegeben und das Gemisch wurde bei 0°C für 5 h gerührt. Die Ammoniaklösung wurde unter vermindertem Druck entfernt und der gelbe ölige Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) und Dimethylformamid (1 ml) gelöst. Die Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt und Triethylamin (1,5 ml, von BDH) wurde zugegeben, gefolgt von Di-tert-butylidicarbonat (1,0 g, von Avocado). Die Lösung wurde bei 0°C für 1 h gerührt und dann wurde das Dichlormethan unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, um ein gelbes Öl zu ergeben. Dies wurde durch Biotage Chromatographie (100 g, Silicasäule) gereinigt, wobei mit 30% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (358 mg) bereitzustellen.

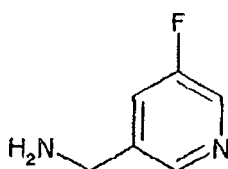
NMR (DMSO- d_6) δ 1,40 (9H, s), 4,20 (2H, d), 6,97 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,60 (1H, t), 8,17 (1H, d)

LC/MS, $t = 2,60$ min, $[\text{M} - \text{Me}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{H}]^+ 171$

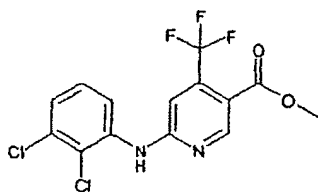
c) (2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)carbamidsäure-tert-butylester (350 mg)

[0156] (2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)carbamidsäure-tert-butylester (350 mg) wurde bei Raumtemperatur mit 4 N Salzsäure in 1,4-Dioxan (5 ml) behandelt und für 2 h gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit frischem Ether gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung (200 mg) bereitzustellen.

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,14 (2H, d), 7,38 (1H, s), 7,51 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,82 (3H, s).



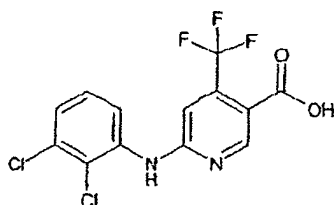
Beschreibung 9: 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäuremethylester



[0157] Ein Gemisch aus Methyl-6-chlor-4-(trifluormethyl)nicotinat (2,0 g, 8,37 mmol, von Fluorchem) und 2,3-Dichloranilin (4,06 g, 25 mmol) wurde auf 130°C für 18 h erwärmt, um die Titelverbindung bereitzustellen, die für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

MS m/z (ESI⁺): 365 (MH⁺).

Beschreibung 10: 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure

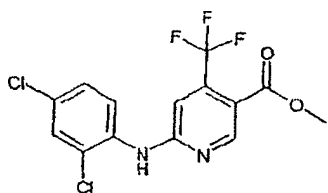


[0158] Eine Lösung aus KOH (1,4 g, 25 mmol) in 20 ml EtOH/H₂O (1 : 1) wurde zu dem rohen Gemisch aus Beschreibung 9 zugegeben und das so erhaltene Gemisch wurde unter Rückfluss für 3 h gerührt. Die Lösung wurde unter Vakuum eingedampft, mit Wasser verdünnt und dreimal (3 × 15 ml) mit Diethylether gewaschen. Unter Ansäuern der wässrigen Schicht auf pH-Wert 1 mit 37% HCl wurde die Titelverbindung als Hydrochloridsalz ausgefällt, das abfiltriert und unter Vakuum getrocknet wurde. Der Feststoff (2,7 g, 7 mmol) wurde dann in Gegenwart von PS-Diisopropylethylamin (1,80 g, 7 mmol, Beladung 3,88 mmol/g, von Argonaut Technologies) in Dichlormethan (20 ml) suspendiert und bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach Abfiltrieren des Harzes und Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde die Titelverbindung als ein weißer Feststoff (2,45 g) isoliert.

¹H(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,17 (s br, 1H); 9,61 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,37 (dd, 1H).

MS m/z (ESI⁺): 351 (MH⁺).

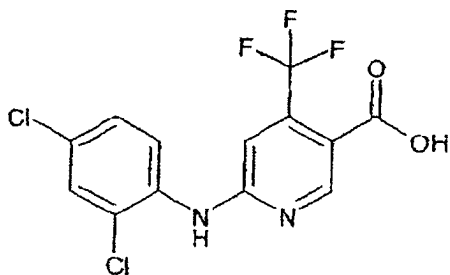
Beschreibung 11: 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäuremethylester



[0159] Ein Gemisch aus 6-Chlor-4-(trifluormethyl)nicotinsäuremethylester (2,0 g, 8,37 mmol von Fluorchem) und 2,4-Dichloranilin (5,05 g, 25 mmol) wurde bei 130°C für 15 h erhitzt, um die Titelverbindung bereitzustellen, die für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

MS m/z (ESI⁺): 365 (MH⁺).

Beschreibung 12: 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure

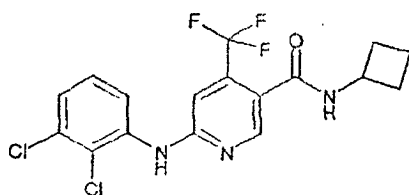


[0160] Eine Lösung aus KOH (1,4 g, 25 mmol) in 20 mmol EtOH/H₂O (1 : 1) wurde zu dem rohen Gemisch aus Beschreibung 11 zugegeben und das so erhaltene Gemisch wurde unter Rückfluss für 3 h gerührt. Die Lösung wurde unter Vakuum eingeeengt, mit Wasser verdünnt und dreimal (3 × 15 ml) mit Diethylether gewaschen. Unter Ansäuerung der wässrigen Schicht auf pH-Wert 1 mit 37% HCl wurde die Titelverbindung als Hydrochloridsalz ausgefällt, das abfiltriert und unter Vakuum getrocknet wurde. Der Feststoff (2,89 g, 7,5 mmol) wurde dann in Gegenwart von PS-Diisopropylethylamin (1,93 g, 7,5 mmol, Beladung 3,88 mmol/g, von Argonaut Technologies) in Dichlormethan (20 ml) suspendiert und bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Harzes und dem Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde die Titelverbindung als ein weißer Feststoff isoliert (2,62 g).

¹H(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,16 (s br, 1H); 9,49 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,40 (s, 1H).

MS m/z (ESI⁺): 351 (MH⁺).

Beschreibung 13. 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-N-(cyclobutyl)-4-trifluormethylnicotinamid

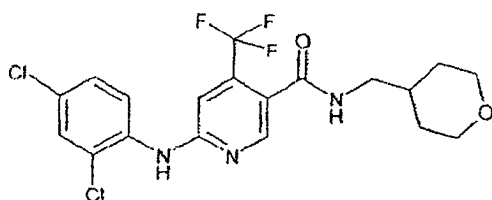


[0161] N-Methylmorpholin (48 µl, 0,43 mmol), Cyclobutylamin (13 mg, 0,18 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (32 mg, 0,17 mmol) wurden zu einer Lösung aus 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure (Beschreibung 10) (50 mg, 0,14 mmol) in Dimethylformamid (3 ml) zugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 6 h wurde Dimethylformamid unter vermindertem Druck verdampft und Dichlormethan wurde zugegeben. Die Lösung wurde mit einer wässrigen Lösung aus 5% NaHCO₃ (5 ml), mit Wasser (10 ml), dann mit Salzlösung (2 × 3 ml) gewaschen und wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Das rohe Harz wurde mit Diethylether zerrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung bereitzustellen (46 mg, Ausbeute = 81%).

¹H(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,27 (s br, 1H); 8,66 (d br, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,42 – 7,31 (m, 3H); 4,30 (m, 1H); 2,21 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 1,66 (m, 2H).

MS m/z (EI⁺); TSQ 700; Quelle 180°C, 70 V, 200 µA: 403 (M⁺), 375, 332.

Beschreibung 14. 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-4-trifluormethylnicotinamid

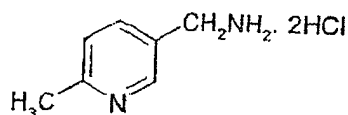


[0162] 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (33 mg, 0,24 mmol), Tetrahydropyran-4-ylmethylamin (17 mg, 0,14 mmol) und PS-Carbodiimid (218 mg, 0,28 mmol, Beladung 1,31 mmol/g, von Argonaut Technologies) wurden zu einer Lösung aus 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinsäure (Beschreibung 12) (75 mg, 0,21 mmol) in 3 ml Dichlormethan zugegeben. Nach kreisförmigem Schütteln bei Raumtemperatur über Nacht wurde das Harz abfiltriert und wiederholt mit Dichlormethan gewaschen; das Filtrat wurde mit einer wässrigen Lösung aus 5% NaHCO₃ behandelt. Die organische Schicht wurde durch einen Phase Separator Filtereinsatz abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand wurde mit Acetonitril zerrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (44 mg, Ausbeute 46%) bereitzustellen.

¹H(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,18 (s, 1H); 8,48 (t br, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,37 (s, 1H); 3,84 (dd, 2H); 3,26 (dd, 2H); 3,10 (dd, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,60 (d br, 2H); 1,18 (m, 2H).

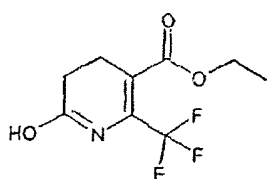
MS m/z (EI⁺); TSQ 700; Quelle 180°C, 70 V, 200 µA: 447 (M⁺), 412, 333, 314.

Beschreibung 15. (6-Methylpyridin-3-yl)methylamin Dihydrochlorid



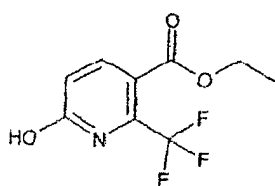
[0163] Ein Gemisch aus 5-Cyano-2-methylpyridin (von Lancaster) (0,5 g), Raney Nickel (0,5 g) und Essigsäure (15 ml) wurde bei 50 psi für 24 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Wasser (20 ml) wurde zugegeben und die Lösung wurde mit Natriumcarbonat basisch gemacht auf einen pH-Wert von 9. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (25 ml, dann 2 × 10 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Ether gelöst und die Lösung wurde mit 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan (1,5 ml) gelöst. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, um nach dem Zerkleinern mit heißem Isopropanol (6-Methylpyridin-3-yl)methylamin Dihydrochlorid (35 mg) zu ergeben. NMR (DMSO-d_6) δ 2,71 (3H, s), 4,19 (2H, d), 7,84 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,66 (3H, br s), 8,86 (1H, s).

Beschreibung 16: 6-Hydroxy-2-trifluormethyl-4,5-dihydropyridin-3-carbonsäureethylester



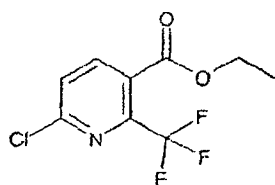
[0164] Ein Gemisch aus 4,4,4-Trifluoracetoessigsäureethylester (14,7 ml, 0,1 mol, 1,6 eq), Acrylamid (4,5 g, 0,063 mol, 1,0 eq) und p-Toluolsulfonsäure (0,156 g, 0,82 mmol, 0,013 eq) in Toluol (60 ml) wurde für 38 h unter azeotroper Entfernung von Wasser (Dean Stark Bedingungen) unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch langsame Destillation von Toluol unter Atmosphärendruck auf ein kleines Volumen eingengt. Toluol (60 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde durch langsame Destillation von Toluol wieder eingengt. Nach dem dreimaligen Wiederholen dieses Vorgangs wurde das Reaktionsgemisch unter Vakuum eingengt und der feste Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, Elutionsgradient: von Hexan/Ethylacetat 9 : 1 zu Hexan/Ethylacetat 8 : 2) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als ein bräunlicher Feststoff erhalten (3,8 g, Ausbeute = 25%). LC-MS (ESI+), MH^+ : 238, 210, 190.

Beschreibung 17. 6-Hydroxy-2-trifluormethylnicotinsäureethylester



[0165] Eine Lösung aus 6-Hydroxy-2-trifluormethyl-4,5-dihydropyridin-3-carbonsäureethylester (Beschreibung 16) (4,7 g, 19,8 mmol, 1 eq) und N-Bromsuccinimid (3,51 g, 19,8 mmol, 1 eq) in 15 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde unter Rückfluss für 20 h erhitzt. Der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt, um einen bräunlichen Feststoff bereitzustellen, der durch Flash-Chromatographie (Silicagel, Elutionsgradient: von Hexan/Ethylacetat 9 : 1 zu Hexan/Ethylacetat 8 : 2) gereinigt wurde. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (4,3 g, Ausbeute = 92%) erhalten. LC-MS (ESI+), MH^+ : 236.

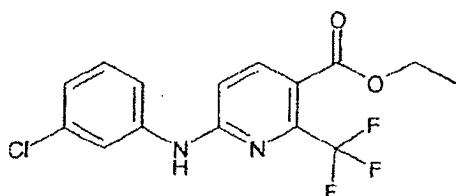
Beschreibung 18. 6-Chlor-2-trifluormethylnicotinsäureethylester



[0166] Ein Gemisch aus 6-Hydroxy-2-trifluormethylnicotinsäureethylester (Beschreibung 17) (2,6 g, 11,0 mmol, 1,0 eq) und Phenyldichlorphosphat (2,47 ml, 16,5 mmol, 1,5 eq) wurde unter Mikrowellenbestrahlung für 30 min erhitzt (170°C, Leistung = 70 W). Das Reaktionsgemisch wurde in Eis gegossen, für 20 min gerührt und mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt. Der pH-Wert wurde durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (50 ml) auf 10 eingestellt und dann wurde die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene feste Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Silicagel, Elutionsgradient: von Hexan zu Hexan/Ethylacetat 98 : 2) gereinigt, um 1,7 g der Titelverbindung (Ausbeute = 61%) zu ergeben.

LC-MS (ESI+), MH^+ : 254 und 256.

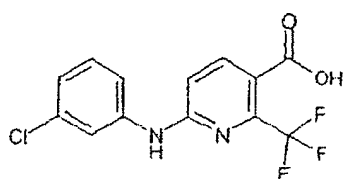
Beschreibung 19. 6-(3-Chlorphenylamino)-2-trifluormethylnicotinsäureethylester



[0167] Ein Gemisch aus 6-Chlor-2-trifluormethylnicotinsäureethylester (Beschreibung 18) (1,4 g, 5,53 mmol, 1,0 eq) und 3-Chloranilin (2,91 ml, 27,6 mmol, 5,0 eq) wurde für 52 h auf 160°C erhitzt, um einen schwarzen Feststoff bereitzustellen, der für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

LC-MS (ESI+), MH^+ : 345 und 347.

Beschreibung 20. 6-(3-Chlorphenylamino)-2-trifluormethylnicotinsäure Hydrochlorid

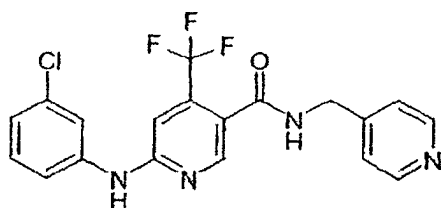


[0168] Eine Lösung aus KOH (1,18 g) in Wasser (25 ml) wurde zu einem Gemisch aus rohem 6-(3-Chlorphenylamino)-2-trifluormethylnicotinsäureethylester aus Beschreibung 19 in Ethanol (25 ml) zugegeben und für 8 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Verdampfen des Ethanols unter vermindertem Druck wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (35 ml) verdünnt und wiederholt mit Diethylether (200 ml \times 5 Mal) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit konz. HCl behandelt, um den pH-Wert auf 3 einzustellen, und die Titelverbindung fiel als ihr Hydrochloridsalz aus, wurde abfiltriert und bei 40°C in einem Ofen getrocknet (1,71 g).

LC-MS (ESI+), MH^+ : 317 und 319.

[0169] Die Amine, welche mit den Säuren gekoppelt sind, um die Beispiele herzustellen, sind alle im Handel erhältlich, mit der Ausnahme von C-(2-Fluorpyridin-4-yl)methylamin Dihydrochlorid (Beschreibung 8) und C-(1H-Imidazol-2-yl)methylamin, welches die CAS-Registriernummer 53332-80-2 aufweist und für welches ein Syntheseverfahren in der Literatur offenbart ist, 4-Aminomethylbenzamid (Beispiel 8) – UpJohn Patentanmeldung WO 97/45403 (1997), N-(4-Aminomethyl)phenyl)methansulfonamid (Beispiel 12) Schering Patentanmeldung WO 90/00548, 4-Aminomethyl-N-methylbenzamid (Beispiel 13), wobei die freie Base wie in WO 94/17035 hergestellt wird, welche in das Hydrochloridsalz durch bekannte Mittel umgewandelt werden kann.

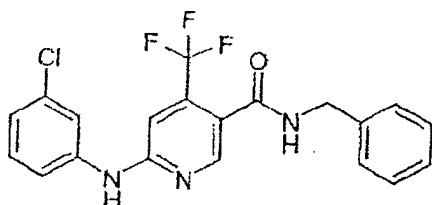
Beispiel 1: 2-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylpyridin-5-carbonsäure(pyridin-4-ylmethyl)amid



[0170] Zu einer Lösung aus 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäure Hydrochlorid (Beschreibung 2) (0,2 g) in Dimethylformamid (5 ml) wurden N-Methylmorpholin (283 μl), C-Pyridin-4-yl-methylamin (62

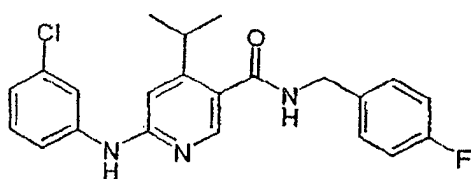
μl), 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat (104 mg), 4-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (118 mg) zugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 6 h wurde Dimethylformamid unter vermindertem Druck verdampft und Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wurde mit einer 5% wässrigen Kaliumcarbonatlösung (5 ml) gewaschen, dann mit Salzlösung (2 × 3 ml), und wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographische Reinigung (Silicagel; Hexan, Ethylacetat 8 : 2) stellte die Titelverbindung (62 mg) bereit. ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (1H, br s), 9,1 (1H, t), 8,55 (3H, m), 8,05 (1H, s), 7,5 (1H, d), 7,35 (3H, t), 7,22 (1H, s), 7,05 (1H, d), 4,5 (2H, d). MS m/z (EI+): 406 und 408 (M^+), 299, 236. IR (KBr): 3467 cm^{-1} , 3248, 1646.

Beispiel 2: 2-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylpyridin-5-carbonsäurebenzylamid



[0171] Auf eine dem vorstehend beschriebenen Verfahren ähnliche Weise wurde 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäure Hydrochlorid (Beschreibung 2) (0,2 g) mit Benzylamin (67 μl) umgesetzt, um 2-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylpyridin-5-carbonsäurebenzylamid (48 mg) herzustellen. ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,9 (1H, s), 9,0 (1H, t), 8,5 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,5 (1H, d), 7,15 – 7,4 (7H, m), 7,02 (1H, d), 4,45 (2H, d). MS m/z (EI+): 405 und 407 (M^+), 336, 299, 236. IR (KBr): 3401 cm^{-1} , 3308, 1648.

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



[0172] Zu einer Lösung aus 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 4) (48 mg) in Dimethylformamid (2,5 ml) wurden nacheinander N-Ethylmorpholin (69 μl), 4-Fluorbenzylamin (23 μl), 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat (40 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (40 mg) zugegeben. Die Lösung wurde für 3 h gerührt und man ließ sie über Nacht stehen. Dimethylformamid wurde unter vermindertem Druck entfernt und Ethylacetat (8 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde nacheinander mit wässriger 5% Natriumbicarbonatlösung (5 ml), Wasser (5 ml) und Salzlösung (2 × 5 ml) gewaschen. Die getrocknete (MgSO_4) Lösung wurde eingedampft, um die Titelverbindung (56 mg) bereitzustellen. NMR (DMSO- d_6) δ 1,15 (6H, d), 3,43 (1H, m), 4,41 (2H, d), 6,79 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,17 (2H, t), 7,28 (1H, t), 7,38 (2H, m), 7,46 (1H, d), 8,06 (1H, t), 8,21 (1H, s), 8,91 (1H, t), 9,44 (1H, s). LC/MS t = 3,5 min, [MH^+] 398.

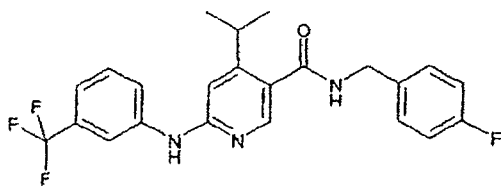
Tabelle 1:

[0173] Die Verbindungen aus Beispiel 4 bis 13 wurden auf eine Weise hergestellt, die der in Beispiel 3 beschriebenen ähnlich ist.

Bsp. Nr.	Name	Struktur	RT (min), (MH+) Stimmt mit der Molekülformel überein.
4	N-Benzyl-6-(3-chlor-phenylamino)-4-isopropyl-nicotinamid		3,6 380 $C_{22}H_{22}^{35}ClN_3O$
5	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(4-cyano-benzyl)-4-isopropyl-nicotinamid		3,3 405 $C_{23}H_{21}^{35}ClN_4O$
6	6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)-nicotinamid		3,5 410 $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
7	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(3,4-difluorbenzyl)-4-isopropyl-nicotinamid		3,6 416 $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$
8	N-(4-Carbamoyl-benzyl)-6-(3-chlor-phenylamino)-4-isopropyl-nicotinamid		3,0 423 $C_{23}H_{23}^{35}ClN_4O_2$
9	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-(2,4-difluorbenzyl)-4-isopropyl-nicotinamid		3,6 416 $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$

Bsp. Nr.	Name	Struktur	RT (min), (MH ⁺) Stimmt mit der Molekülformel überein
10	6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(4-methansulfonyl-benzyl)nicotinamid		3,2 458 $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_3S$
11	N-(4-Acetylamino-benzyl)-6-(3-chlor-phenylamino)-4-isopropyl-nicotinamid		3,1 437 $C_{24}H_{25}^{35}ClN_4O_2$
12	6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(4-methan-sulfonylamino-benzyl)-nicotinamid		3,2 473 $C_{23}H_{25}^{35}ClN_4O_3S$
13	6-(3-Chlor-phenylamino)-4-isopropyl-N-(4-methylcarbamoyl-benzyl)nicotinamid		3,1 437 $C_{24}H_{25}^{35}ClN_4O_2$

Beispiel 14: N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)nicotinamid

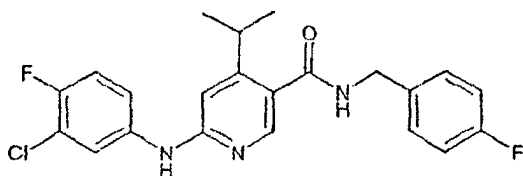


[0174] Ein Gemisch aus 6-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 6) (80 mg), 3-Trifluormethylanilin (63 mg), Methansulfonsäure (50 mg) und 1,4-Dioxan (0,8 ml) wurde in einem Mikrowellengerät für 30 min auf 180°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit Methanol (3 ml) verdünnt und auf dem Biotage Horizon HPFC-System gereinigt, um N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)nicotinamid (43 mg) zu ergeben.

NMR (d⁶-DMSO) δ 1,20 (6H, d), 3,47 (1H, m), 4,42 (2H, d), 6,85 (1H, s), 7,1 – 7,3 (3H, m), 7,4 (2H, br s), 7,5 (1H, m), 7,85 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,95 (1H, br s), 9,65 (1H, s).

LC/MS t = 3,69 min, [MH⁺] 432 stimmt mit der Molekülformel $C_{20}H_{15}F_4N_3O$ überein.

Beispiel 15: 6-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid

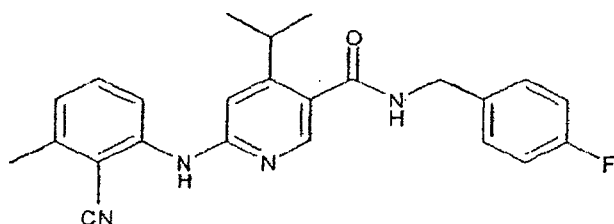


[0175] Ein Gemisch aus 6-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 6) (100 mg), 3-Chlor-4-fluoranilin (47 mg), Methansulfonsäure (31 mg) und 1,4-Dioxan (1 ml) wurde bei 180°C im Mikrowellengerät für 30 min bestrahlt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Salzlösung aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde auf dem Biotage Horizon HPFC-System gereinigt, um 6-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid (41 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

NMR (d_6 -DMSO) δ 1,12 (6H, d), 3,42 (1H, Multiplett), 4,40 (2H, d), 6,77 (1H, s), 7,19 (2H, t), 7,3 – 7,4 (3H, m), 7,45 – 7,5 (1H, m), 8,17 (1H, dd), 8,21 (1H, s), 8,9 (1H, t), 9,45 (1H, s).

LC/MS $t = 3,50$ min $[MH^+]$ 416 stimmt mit der Molekülformel $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$ überein.

Beispiel 16: 6-(2-Cyano-3-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid



[0176] Ein Gemisch aus 6-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid (Beschreibung 6) (100 mg), 2-Amino-6-methylbenzonitril (43 mg), Cäsiumcarbonat (168 mg), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (von Aldrich, 3,36 mg) und 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (von Aldrich, 2,3 mg) und 1,4-Dioxan (1 ml) wurde unter Stickstoff für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Sobald es kühl war, wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt und durch eine PTFE-Platte (1,0 M) Platte filtriert und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung des Biotage Horizon HPFC-Systems gereinigt und das so erhaltene Produkt wurde mit Ether verrieben, mit Ether gewaschen und unter Vakuum bei 40°C getrocknet, um 6-(2-Cyano-3-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid (15 mg) zu ergeben.

NMR (d_6 -DMSO) 1,16 (6H, d), 2,46 (3H, s), 3,35 – 3,45 (1H, m), 4,36 – 4,47 (2H, m), 6,95 (1H, s), 7,08 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,35 (2H, m), 7,39 (2H, t), 7,68 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,9 (1H, m), 9,14 (1H, s).

LC/MS $t = 3,27$ min, $[MH^+]$ 403 stimmt mit der Molekülformel $C_{24}H_{23}FN_4O$ überein.

Tabelle 2

[0177] Die Verbindungen der Beispiele 17 bis 24 wurden auf eine Weise hergestellt, die Beispiel 14 (Verfahren A) oder Beispiel 15 (Verfahren B) ähnlich ist.

Bsp. Nr.	Struktur	Name	Verfahren	Ret.-Zeit [MH+] Molekül- formel
17		N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-fluorphenylamino)-4-isopropyl-nicotinamid	A	3,40min MH ⁺ 382 C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₃ O
18		6-(4-Cyano-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	A	3,30min MH ⁺ 389 C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O
19		6-(3-Cyano-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	A	3,30min MH ⁺ 389 C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O
20		6-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	A	3,60min MH ⁺ 416 C ₂₂ H ₂₀ ³⁵ ClF ₂ N ₃ O
21		6-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	A	3,79min MH ⁺ 478 C ₂₂ H ₂₀ ⁸¹ BrClFN ₃ O
22		6-(2,4-Dichlor-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	A	3,73min MH ⁺ 433 C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ FN ₃ O
23		6-(3-Chlor-4-cyano-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	B	3,30min MH ⁺ 423 C ₂₃ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O
24		6-(4-Brom-3-fluor-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	B	3,80min MH ⁺ 462 C ₂₂ H ₂₀ ⁸¹ BrF ₂ N ₃ O

Tabelle 3

[0178] Die Verbindungen der Beispiele 25 bis 32 wurden auf eine Weise hergestellt, die Beispiel 14 (Verfahren A) oder Beispiel 15 (Verfahren B) ähnlich ist.

Bsp. Nr.	Struktur	Name	Verfahren	Ret.-Zeit [MH+] Molekülformel
25		N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(3-trifluoromethoxyphenylamino)-nicotinamid	A	3,7min MH ⁺ 448 C ₂₃ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂
26		6-(3-Chlor-2-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid	B	3,40min MH ⁺ 416 C ₂₂ H ₂₀ ³⁵ ClF ₂ N ₃ O
27		6-(3-Brom-2-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid	B	3,50min MH ⁺ 458 C ₂₃ H ₂₃ ⁸¹ BrFN ₃ O
28		6-(3-Chlor-2-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid	B	3,50min MH ⁺ 412 C ₂₃ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O
29		N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-m-tolylaminonicotinamid	A	3,90min MH ⁺ 378 C ₂₃ H ₂₄ FN ₃ O
30		N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)-nicotinamid	A	3,20min MH ⁺ 394 C ₂₃ H ₂₄ FN ₃ O ₂

Bsp. Nr.	Struktur	Name	Verfahren	Ret.-Zeit [MH ⁺] Molekülformel
31		6-(4-Brom-2-fluor-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid	A	3,70min MH ⁺ 462 C ₂₂ H ₂₀ ⁸¹ BrF ₂ N ₃ O
32		6-(3,4-Dichlor-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid	B	3,90min MH ⁺ 433 C ₂₂ H ₂₀ ³⁵ Cl ₂ FN ₃ O

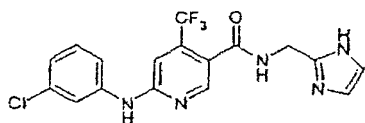
Tabelle 4

[0179] Die Verbindungen der Beispiele 33 bis 42 wurden auf eine Weise hergestellt, die Beispiel 14 (Verfahren A), Beispiel 15 (Verfahren B) oder Beispiel 16 (Verfahren C) ähnlich ist.

Bsp. Nr.	Struktur	Name	Verfahren	Ret.-Zeit [MH ⁺] Molekülformel
33		N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(2-methyl-3-trifluormethyl-phenylamino)-nicotinamid	B	3,60min MH ⁺ 446 C ₂₄ H ₂₃ F ₄ N ₃ O
34		N-(4-Fluorbenzyl)-6-(2-fluor-3-trifluormethyl-phenylamino)-4-isopropylnicotinamid	B	3,70min MH ⁺ 450 C ₂₃ H ₂₀ F ₅ N ₃ O
35		6-(2,3-Dichlor-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid	B	3,70min MH ⁺ 433 C ₂₂ H ₂₀ ³⁵ Cl ₂ FN ₃ O
36		N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-fluor-2-methyl-phenylamino)-4-isopropylnicotinamid	B	3,31min M ⁺ 396 C ₂₃ H ₂₃ F ₂ N ₃ O

		isopropyl nicotinamid		O
37		6-(2-Brom-3-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	B	3,61min MH ⁺ 458 C ₂₃ H ₂₃ ⁸¹ BrF N ₃ O
38		6-(3-Bromphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	A	3,64min MH ⁺ 444 C ₂₂ H ₂₁ ⁸¹ BrF N ₃ O
39		6-(3-Chlor-2-cyanophenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	C	3,39min MH ⁺ 423 C ₂₃ H ₂₀ ³⁵ ClF N ₄ O
40		N-(4-Fluorbenzyl)-6-(4-fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl nicotinamid	B	3,71min MH ⁺ 450 C ₂₃ H ₂₀ F ₅ N ₃ O
41		6-(3,4-Dibromphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	B	3,90min MH ⁺ 524 C ₂₂ H ₂₀ ⁸¹ Br ₂ FN ₃ O
42		6-(3-Chlor-4-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl nicotinamid	B	3,74min MH ⁺ 412 C ₂₃ H ₂₃ ³⁵ ClF N ₃ O

Beispiel 43: 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-4-trifluormethylnicotinamid



[0180] PS-Carbodiimid (0,31 g, 0,4 mmol, Beladung 1,31 mmol/g, von Argonaut Technologies) und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (0,046 g, 0,34 mmol) wurden zu einer Lösung aus 6-(3-Chlorphenylamino)-4-(trifluormethyl)nicotinsäure (Beschreibung 7) (0,07 g, 0,22 mmol) in trockenem Dichlormethan (3 ml) zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und wiederholt mit Dichlormethan gewaschen, das Lösungsmittel wurde dann unter Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde in wasserfreiem N-Methylpyrrolidon (1 ml) gelöst und 2-Aminomethylimidazol (19 mg, 0,22 mmol) wurde zugegeben. Die Lösung wurde in einem verschlossenen Röhrchen unter Mikrowellenbestrahlung für 30 min bei 140°C (Leistung = 20 – 30 W) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit einer wässrigen Lösung von 10% K₂CO₃ gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die chromatographische Reinigung durch präparative HPLC auf einer Symmetry C18-Säule durch Gradientenelution mit einem Lösungsmittelsystem Wasser/TFA 99,9 : 0,1 beziehungsweise (A) und CH₃CN/TFA 99,9 : 0,1 beziehungsweise (B) mit dem folgenden Gradienten: 5% B (3 min); 5% B → 95% B (11 min); 95% B (1 min); 95% B → 5% B (2 min) stellte die Titelverbindung als ihr Trifluoracetatsalz bereit, das in Dichlormethan suspendiert wurde und mit 0,5 N NaOH behandelt wurde. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um die Titelverbindung (50 mg, Ausbeute = 57%) zu ergeben.

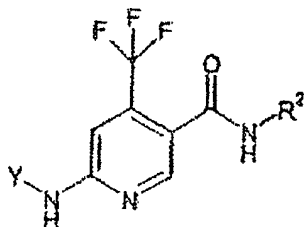
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,90 (s, 1H); 9,01 (t br, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,04 (t, 1H); 7,49 (ddd, 1H); 7,34


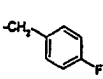

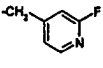

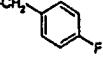

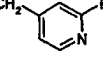

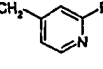
(dd, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,04 (ddd, 1H); 4,48 (d, 2H).


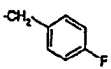

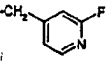

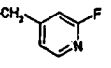

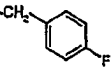

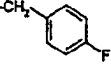

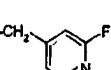
MS m/z (ESI+): AQA; Spray 3,5 kV; Skimmer 30 V; Sonde 250°C: 396 (MH+).

Tabelle 5

[0181] Die Verbindungen der Beispiele 44 bis 58 wurden auf eine Weise hergestellt, die Beschreibung 13 (Verfahren A) oder Beschreibung 14 (Verfahren B) ähnlich ist.



Bsp. Nr.	Chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
44	N-(4-Fluor-benzyl)-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9,89 (s, 1H); 9,02 (t br, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,02 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,36 (m, 3H); 7,16 (m, 3H); 7,03 (dd, 1H); 4,42 (d, 2H). ESI Pos: AQA; Spray 3 kV; Quelle 20 V; Sonde 250 °C: 424(MH ⁺).
45	N-(2-Fluor-pyridin-4-ylmethyl)-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 426 (MH ⁺).
46	N-(4-Fluor-benzyl)-6-(3-brom-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 468 (MH ⁺).
47	N-(2-Fluor-pyridin-4-ylmethyl)-6-(3-brom-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 469 (MH ⁺).
48	N-(2-Fluor-pyridin-4-ylmethyl)-6-(3-fluor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 408 (MH ⁺).

Bsp. Nr.	Chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
49	N-(4-Fluor-benzyl)-6-(3-fluor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 408 (MH+).
50	N-(2-Fluor-pyridin-4-ylmethyl)-6-(2,3-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,36 (s br, 1H); 9,14 (t br, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,91 (dd, 1H); 7,43-7,28 (m, 4H); 7,07 (s br, 1H); 4,51 (d, 2H). EI+: TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 uA: 458(M ⁺), 423, 332, 269, 236.
51	N-(2-Fluor-pyridin-4-ylmethyl)-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 460 (MH+).
52	N-(4-Fluor-benzyl)-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5 kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 459 (MH+).
53	N-(4-Fluor-benzyl)-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5 kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 459 (MH+).
54	N-(2-Fluor-pyridin-4-ylmethyl)-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5 kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 459 (MH+).


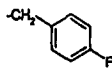

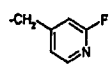

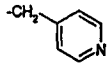

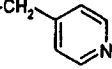
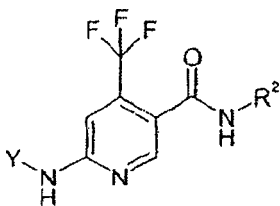



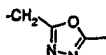

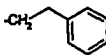

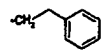

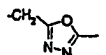
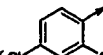
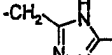
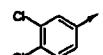
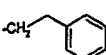

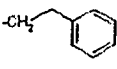
Bsp. Nr.	Chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
55	N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,01 (s br, 1H); 9,03 (t br, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,22 (dd, 1H); 7,55 (ABq, 2H); 7,37 (m, 2H); 7,21-7,12 (m, 3H); 4,43 (d, 2H). ESI Pos: AQA; Spray 3 kV; Quelle 20V; Sonde 250°C: 458 (MH ⁺).
56	N-(2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5 kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 460 (MH ⁺).
57	N-(Pyridin-4-ylmethyl)-6-(2-methyl-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,07 (t br, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,51 (m, 2H); 8,45 (m, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,08 (dd, 1H); 4,46 (d, 2H); 2,24 (s, 3H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 uA: 420 (M ⁺), 328.
58	N-(Pyridin-4-ylmethyl)-6-(2-methyl-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,04 (t br, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,51 (m, 2H); 8,37 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,25 (dd, 1H); 7,16 (s, 1H); 4,45 (d, 2H); 2,23 (s, 3H). EI ⁺ ; TSQ 700; Quelle 180°C; 70 V; 200 uA: 420 (M ⁺), 405; 313.

Tabelle 6.

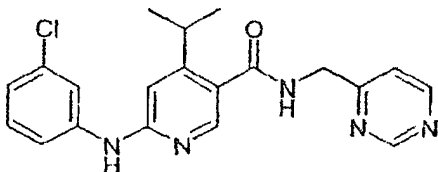
[0182] Die Verbindungen der Beispiele 59 bis 67 wurden auf eine Weise hergestellt, die der von Beschreibung 14 (Verfahren B) und Beispiel 43 (Verfahren D) vorstehend ähnlich ist.



Bsp. Nr.	Chemischer Name	Verfahren	Y	R ²	¹ H NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
59	N-Phenethyl-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 420 (MH+).
60	N-(5-Methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-6-(3-chlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 412 (MH+).
61	N-Phenethyl-6-(3-brom-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 464 (MH+).
62	N-Phenethyl-6-(3-fluor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 404 (MH+).
63	N-(5-Methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 446 (MH+).
64	N-(5-Methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-6-(2,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	D			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 445 (MH+).
65	N-Phenethyl-6-(3,4-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3,5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 454 (MH+).

Bsp. Nr.	Chemischer Name	Verfahren	γ	R^2	^1H NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
66	N-Phenethyl-6-(3,5-dichlor-phenylamino)-4-trifluormethyl-nicotinamid	B			ESI Pos: AQA; Spray 3.5kV; Skimmer 30V; Sonde 250°C: 454 (MH ⁺).

Beispiel 67: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-pyrimidin-4-ylmethylnicotinamid

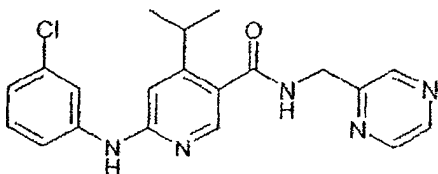


[0183] Zu einer Lösung aus 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 4) (30 mg) in Dimethylformamid (1,5 ml) wurden nacheinander N-Ethylmorpholin (42 μl), Pyrimidin-4-ylmethylamin (Ref.: Maury et al., Bull. Soc. Chim. Belg., 91 (2), 153, (1982)) (14 mg), 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat (25 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (25 mg) zugegeben. Die Lösung wurde für 3 h gerührt und man ließ sie über Nacht stehen. Dimethylformamid wurde unter vermindertem Druck entfernt und Ethylacetat (5 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde nacheinander mit 5% Natriumbicarbonatlösung (3 ml), Wasser (3 ml), Salzlösung (2 \times 3 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, um die Titelverbindung (25 mg) bereitzustellen.

NMR (DMSO- d_6) δ 1,18 (6H, d), 3,45 (1H, m), 4,51 (2H, d), 6,82 (1H, s), 6,94 (1H, d), 7,29 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,09 (1H, t), 8,36 (1H, s), 8,77 (1H, d), 9,04 (1H, t), 9,13 (1H, s), 9,48 (1H, s).

LC/MS t = 2,9 min, $[\text{MH}^+]$ 382 stimmt mit der Molekülformel $\text{C}_{20}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_5\text{O}$ überein.

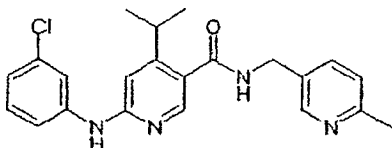
Beispiel 68: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-pyrazin-2-ylmethylnicotinamid



[0184] Auf eine Beispiel 67 ähnliche Weise stellten 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 4) (30 mg) und Pyrazin-2-ylmethylamin (Ref.: Hirschberg und Mattner, J. Med. Chem., 11 (4), 911, (1968)) (14 mg) die Titelverbindung (28 mg) bereit.

LC/MS t = 3,0 min, $[\text{MH}^+]$ 382 stimmt mit der Molekülformel $\text{C}_{20}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_5\text{O}$ überein.

Beispiel 69: 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(6-methylpyridin-3-ylmethyl)nicotinamid



[0185] Auf eine Beispiel 67 ähnliche Weise stellten 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropylnicotinsäure (Beschreibung 4) (30 mg) und (6-Methylpyridin-3-yl)methylamin Dihydrochlorid (Beschreibung 15) (24,5 mg) die Titelverbindung (17 mg) bereit.

LC/MS t = 2,6 min, $[\text{MH}^+]$ 395 stimmt mit der Molekülformel $\text{C}_{22}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$ überein.

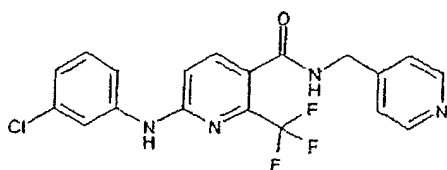
Tabelle 7

Die Verbindungen der Beispiele 70 bis 77 in den folgenden Tabellen wurden auf die gleiche Weise wie für Beispiel A oder wie für Beispiel 15 - Verfahren B hergestellt.

Bsp. Nr.	Chemische Struktur	Name	Verfahren	Ret.-Zeit [MH+] Molekülformel
70		6-(2-Brom-4-chlor-phenylamino)-N-(4-fluor-benzyl)-4-isopropylpyridinamid	A	3,8 476 $C_{22}H_{20}^{76}Br^{35}ClF_2N_3O$
71		6-(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-N-(4-fluor-benzyl)-4-isopropylpyridinamid	A	3,4 416 $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$
72'		6-(5-Chlor-2-fluor-phenylamino)-N-(4-fluor-benzyl)-4-isopropylpyridinamid	A	3,6 416 $C_{22}H_{20}^{35}ClF_2N_3O$
73		6-(4-Cyano-2-methyl-phenylamino)-N-(4-fluor-benzyl)-4-isopropylpyridinamid	A	3,3 403 $C_{24}H_{23}FN_4O$

Bsp. Nr.	Chemische Struktur	Name	Verfahren	Ret.-Zeit [MH+] Molekülformel
74		6-(2,5-Dichlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl-nicotinamid	A	3,2 432 $C_{22}H_{20}^{35}Cl_2FN_3O$
75		6-(4-Brom-3-chlor-phenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropyl-nicotinamid	A	3,9 476 $C_{22}H_{20}^{76}Br^{35}ClFN_3O$
76		N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-fluor-4-trifluormethylphenylamino)-4-isopropyl-nicotinamid	B	3,8 450 $C_{23}H_{20}F_5N_3O$
77		N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(2-methyl-5-trifluormethylphenylamino)nicotinamid	A, rohes Produkt jedoch unter Verwendung von MDAP gereinigt	3,7 446 $C_{24}H_{23}F_4N_3O$

Beispiel 78. 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(pyridin-4-ylmethyl)-2-trifluormethylnicotinamid



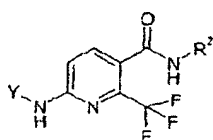
[0186] N-Methylmorpholin (0,25 ml, 2,27 mmol, 4,0 eq), 1-Hydroxybenzotriazol (120 mg, 0,88 mmol, 1,5 eq),

N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (130 mg, 0,68 mmol, 1,2 eq) und 4-(Aminomethyl)pyridin (0,076 ml, 0,73 mmol, 1,3 eq) wurden nacheinander zu einer Lösung aus 6-(3-Chlorphenylamino)-2-trifluormethylnicotinsäure Hydrochlorid (Beschreibung 20) (200 mg, 0,56 mmol, 1,0 eq) in wasserfreiem DMF (10 ml) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde das Gemisch mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt und anschließend mit einer gesättigten wässrigen Lösung aus NaHCO_3 (20 ml \times 2 Mal) und Salzlösung (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingengt, um einen schwarzen Rückstand bereitzustellen, der durch Flash-Chromatographie (Silicagel, Elutionsgradient: von Hexan/Ethylacetat 7 : 3 zu Hexan/Ethylacetat 6 : 4) gereinigt wurde. Die Titelverbindung wurde als ein grauer Feststoff (130 mg, Ausbeute = 60%) erhalten.

El; TSQ 700, Quelle 180 C; 70 V; 200 μA : 406 (M^+), 337, 299.

^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,86 (s, 1H); 9,06 (t br, 1H); 8,53 (m, 2H); 8,02 (dd, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,52 (ddd, 1H); 7,24 (dd, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,02 (ddd, 1H); 4,46 (d, 2H).

[0187] Beispiel 79 wurde wie für das Beispiel 78 beschrieben aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt, über die gleichen Zwischenprodukte, die auf eine Weise hergestellt wurden, die den in den Beschreibungen 16 bis 20 beschriebenen Zwischenprodukten ähnlich ist.



Bsp. Nr.	Chemischer Name	Y	R ²	^1H NMR (Lösungsmittel) ppm und/oder MS
79	6-(3-Chlor-phenylamino)-N-benzyl-2-trifluormethyl-nicotinamid			El; TSQ 700; Quelle 180 C; 70 V; 200 μA : 405 (M^+), 336, 299. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,83(s, 1H); 8,94(t br, 1H); 8,02(dd, 1H); 7,79(d, 1H); 7,52(dd, 1H); 7,39-7,22(m, 6H); 7,10(d, 1H); 7,00(dd, 1H); 4,43(d, 2H)

[0188] Formulierungen zur pharmazeutischen Anwendung, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen beinhalten, können in verschiedenen Formen und mit zahlreichen Exzipienten hergestellt werden. Beispiele für derartige Formulierungen werden nachstehend gegeben.

Beispiel 80: Inhalationsmittel-Formulierung

[0189] Eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon (1 mg bis 100 mg) wird aus einer Inhalationsvorrichtung mit festgelegter Dosierung in die Form eines Aerosols gebracht, um die gewünschte Menge des Arzneistoffs pro Anwendung abzugeben.

Beispiel 81: Tablettenformulierung

Tabletten/Bestandteile	Pro Tablette
1. Wirkstoff (Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutisch verträgliches Derivat)	40 mg
2. Maisstärke	20 mg
3. Alginsäure	20 mg
4. Natriumalginat	20 mg
5. Mg-Stearat	1,3 mg

Verfahren zur Tablettenformulierung:

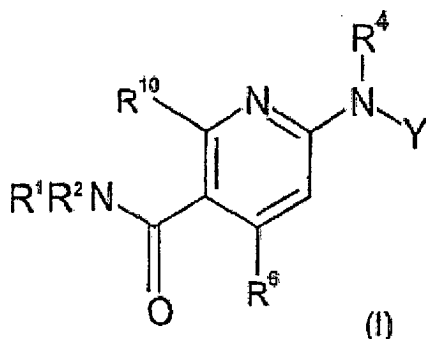
[0190] Die Bestandteile 1, 2, 3 und 4 werden in einem geeigneten Rührgerät/Mischer vermischt. Ausreichend Wasser wird portionsweise zur Mischung unter vorsichtigem Rühren nach jeder Zugabe zugegeben, bis die Masse von einer Konsistenz ist, welche ihre Umwandlung in Feuchtgranula gestattet. Die feuchte Masse wird zu Granula umgewandelt, indem sie durch einen oszillierenden Granulator unter Verwendung eines Nr. 8 mesh (2,38 mm) Siebs passiert wird. Die feuchten Granula werden dann in einem Ofen bei 140°F (60°C) bis zur Trockenheit getrocknet. Die trockenen Granula werden mit Bestandteil Nr. 5 gleitfähig gemacht und die gleitfähig gemachten Granula werden auf einer geeigneten Tablettenpresse verpresst.

Beispiel 83: Parenterale Formulierung

[0191] Ein Arzneimittel zur parenteralen Verabreichung wird durch Lösen einer geeigneten Menge einer Verbindung der Formel (I) in Polyethylenglykol unter Erhitzen hergestellt. Diese Lösung wird dann mit Wasser für Injektionen Ph. Eur. verdünnt (auf 100 ml). Die Lösung wird dann durch Filtration durch einen 0,22 Mikron Membranfilter steril gemacht und in sterilen Behältern verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



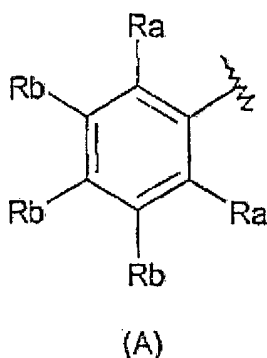
wobei:

Y Phenyl ist, substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten,

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl;

R² (CH₂)_mR³ ist;

R³ ein unsubstituierter oder substituierter 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclylrest oder Rest A ist:



R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl,

COCH₃ und SO₂Me;

R⁶ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl oder Chlor ist und R¹⁰ Wasserstoff ist oder R¹⁰ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl oder Chlor ist und R⁶ Wasserstoff ist;

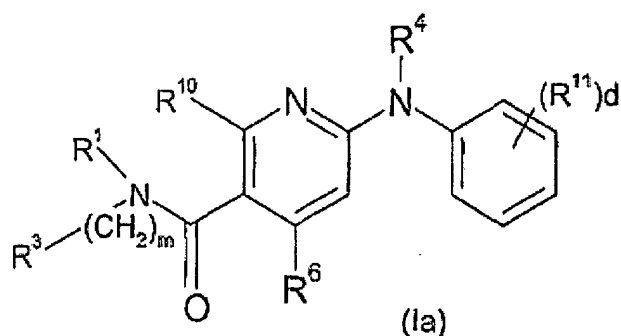
R_a unabhängig ausgewählt sein kann aus Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Trifluormethyl;

R_b unabhängig ausgewählt sein kann aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Sulfonyl, CONH₂, COOH, SO₂CH₃, NHCOCH₃, NHSO₂CH₃ und CONHCH₃;

m 1 oder 2 ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung eine der Formel (Ia) ist:

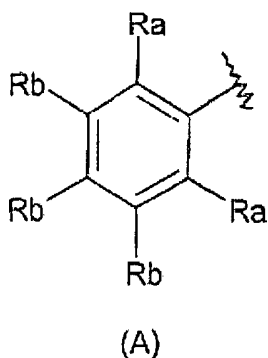


wobei

R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl;

R³ Furanyl, Dioxalanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Triazinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrizinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl oder Tetrazinyl ist, welche unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein können, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, Cyano, Halogen, Sulfonyl, CONH₂ und COOH, oder

R³ ein Rest A ist:



R⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkyl, COCH₃ und SO₂Me;

R⁶ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl, Chlor ist und R¹⁰ Wasserstoff ist oder

R¹⁰ unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₆)-Alkyl oder Chlor ist und R⁶ Wasserstoff ist;

R_a unabhängig ausgewählt sein kann aus Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Trifluormethyl;

R_b unabhängig ausgewählt sein kann aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, mit Halogen substituiertem C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, Sulfonyl, CONH₂, COOH, SO₂CH₃, NHCOCH₃, NHCO₂CH₃ und CONHCH₃;

R¹¹ C₁₋₆-Alkyl, mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, CONH₂, NHCOCH₃, COOH, mit Halogen substituiertes

C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, SO₂NR^{8a}R^{8b} ist;

d 1, 2 oder 3 ist;

m 1 oder 2 ist;

R^{8a} und R^{8b} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist.

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R⁴ Wasserstoff oder Methyl ist.

5. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei R³ ausgewählt ist aus dem Rest A, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl oder Pyrazinyl.

6. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, ausgewählt aus
 2-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylpyridin-5-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)amid,
 2-(3-Chlorphenylamino)-4-trifluormethylpyridin-5-carbonsäurebenzylamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 N-Benzyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(4-cyanobenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl)nicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(3,4-difluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 N-(4-Carbamoylbenzyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(2,4-difluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(4-methansulfonylbenzyl)nicotinamid,
 N-(4-Acetylaminobenzyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(4-methansulfonylaminobenzyl)nicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(4-methylcarbamoylbenzyl)nicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(3-trifluormethylphenylamino)nicotinamid,
 6-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(2-Cyano-3-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-fluorphenylamino)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(4-Cyanophenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Cyanophenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(4-Chlor-2-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(4-Brom-2-chlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(2,4-Dichlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlor-4-cyanophenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(4-Brom-3-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(3-trifluormethoxyphenylamino)nicotinamid,
 6-(3-Chlor-2-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Brom-2-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlor-2-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-m-tolylaminonicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(3-methoxyphenylamino)nicotinamid,
 6-(4-Brom-2-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3,4-Dichlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(2-methyl-3-trifluormethylphenylamino)nicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(2-fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(2,3-Dichlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-fluor-2-methylphenylamino)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(2-Brom-3-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Bromphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlor-2-cyanophenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(4-fluor-3-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3,4-Dibromphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlor-4-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylNicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)-6-(2,3-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,
 N-(2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylNicotinamid,

N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-(2-Fluorpyridin-4-ylmethyl)-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-(Pyridin-4-ylmethyl)-6-(2-methyl-5-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-(Pyridin-4-ylmethyl)-6-(2-methyl-4-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-Phenethyl-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-(5-Methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-6-(3-chlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-Phenethyl-6-(3-bromphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-Phenethyl-6-(3-fluorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-(5-Methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-(5-Methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-6-(2,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-Phenethyl-6-(3,4-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 N-Phenethyl-6-(3,5-dichlorphenylamino)-4-trifluormethylnicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-pyrimidin-4-ylmethylnicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-pyrazin-2-ylmethylnicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-4-isopropyl-N-(6-methylpyridin-3-ylmethyl)nicotinamid,
 6-(2-Brom-4-chlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(2-Chlor-4-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(5-Chlor-2-fluorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(4-Cyano-2-methylphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(2,5-Dichlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 6-(4-Brom-3-chlorphenylamino)-N-(4-fluorbenzyl)-4-isopropylnicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-6-(3-fluor-4-trifluormethylphenylamino)-4-isopropylnicotinamid,
 N-(4-Fluorbenzyl)-4-isopropyl-6-(2-methyl-5-trifluormethylphenylamino)nicotinamid,
 6-(3-Chlorphenylamino)-N-(pyridin-4-ylmethyl)-2-trifluormethylnicotinamid, und
 6-(3-Chlorphenylamino)-N-benzyl-2-trifluormethylnicotinamid
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

7. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, ferner umfassend einen pharmazeutischen Träger oder ein Verdünnungsmittel davon.

9. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Immunstörung, einer Entzündungsstörung, Schmerz, rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Osteoarthritis, oder Osteoporose.

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei der Schmerz ausgewählt ist aus Entzündungsschmerz, viszeralem Schmerz, Krebschmerz, neuropathischem Schmerz, Schmerz am unteren Rücken, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerz nach Operation, akutem Schmerz oder Migräne.

11. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, in welchem die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon in festen Teilchen in Nanoteilchen-Form vorliegt, in Beimischung mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Exzipienten.

12. Arzneimittel gemäß Anspruch 11, welches ein getrocknetes Pulver ist, erhältlich durch Nassmahlen von festen Teilchen der Verbindung der Formel (I), gefolgt von Spraytrocknen der erhaltenen Suspension.

13. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, zusammen mit einem weiteren therapeutischen Mittel oder Mitteln.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen