



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 24 480 T2** 2006.07.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 224 185 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 24 480.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/10528**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 969 551.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/030778**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/4436** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**9925441**      **27.10.1999**      **GB**

**9926173**      **04.11.1999**      **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH**

(72) Erfinder:

**Revesz, László, CH-4106 Therwil, CH**

(74) Vertreter:

**Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München**

(54) Bezeichnung: **THIAZOL UND IMIDAZO[4,5-B]PYRIDIN VERBINDUNGEN UND IHRE VERWENDUNG ALS PHAR-  
MAZEUTIKA**

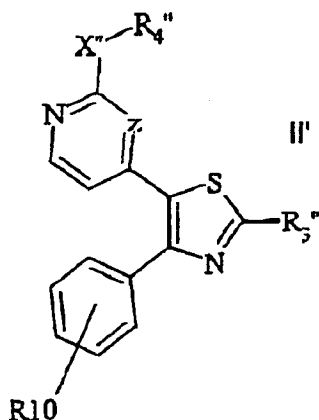
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, 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 Erfindung betrifft heterocyclische Verbindungen, insbesondere Thiazole und Imidazopyridine und ihre Verwendung zur Behandlung von TNF $\alpha$  und IL-1 vermittelten Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und Erkrankungen des Knochenmetabolismus, beispielsweise Osteoporose.

**[0002]** Demnach liefert die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel II'



worin

R<sub>4</sub>'' für Phenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> Cycloalkyl steht, das jeweils optional monosubstituiert ist mit Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, Hydroxy, Trihalogenmethyl oder optional mono- oder di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl-substituiertem Amino oder durch H-Heterocyclyl, das 5 bis 7 Ringatome enthält und optional ein weiteres Heteroatom enthält, das aus O, S oder N ausgewählt ist,

R<sub>10</sub> für Halogen steht,

R<sub>3</sub>' für H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Morpholinyl, Piperidyl, Piperazyl oder optional mono- oder di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl-substituiertes Amino steht, das jeweils optional beispielsweise mit bis zu 2 Substituenten substituiert ist, die getrennt aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy oder optional mono- oder di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl-substituiertem Amino ausgewählt sind,

Z für N oder CH steht und

X'' für NH-Y', -O- oder -S- steht, worin Y' für -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- oder eine direkte Bindung steht und Prodrugesterderivate hiervon, die durch Solvolyse oder Spaltung unter physiologischen Bedingungen in die Verbindung der Formel II' umwandelbar sind und die freie Hydroxylgruppe umfassen und Säureadditionsalze hiervon.

**[0003]** Oben und an anderer Stelle in der vorliegenden Erfindung steht der Ausdruck Halogen für I, Br, Cl oder F.

**[0004]** Oben und an anderer Stelle in der vorliegenden Beschreibung stehen die Ausdrücke "C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> Heteroaryl, C<sub>4</sub>-C<sub>19</sub> Heteroaralkyl und C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> Heterocycloalkyl" für Heteroaryl-, Heteroaralkyl- oder Heterocycloalkylsubstituenten, die zumindest 3 Ringatome enthalten, von denen eines ein Heteroatom ist, beispielsweise N, O oder S und worin im Fall von C<sub>4</sub>-C<sub>19</sub> Heteroaralkyl die Gruppen über einen Alkylrest gebunden sind, der zumindest ein Kohlenstoffatom aufweist.

**[0005]** Vorzugsweise ist R<sub>4</sub>'' unsubstituiert oder monosubstituiert durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl (beispielsweise Methyl), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy (beispielsweise Methoxy), Hydroxy oder CF<sub>3</sub>.

**[0006]** Vorzugsweise steht R<sub>10</sub> für Halogen, beispielsweise F.

**[0007]** Vorzugsweise steht X' für -NH-Y', worin Y' für -CH(CH<sub>3</sub>)- steht.

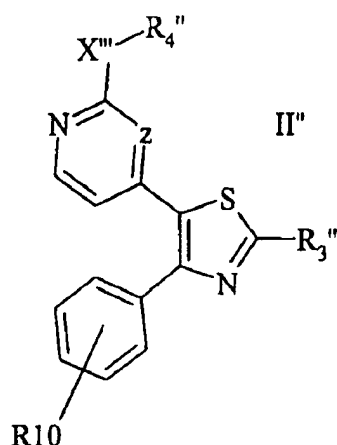
**[0008]** Die Erfindung umfasst die folgenden Verbindungen:

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-[1-(S)-phenylethyl]amino-4-pyrimidinyl)-2-(4-methylpiperidin-1-yl)thiazol,  
4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-[1-(S)-phenylethyl]amino-4-pyrimidinyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)thiazol,  
4-(4-Fluorphenyl)-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)-5-(2-[cyclopropylmethyl]amino-4-pyridinyl)thiazol und  
4-(4-Fluorphenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-[1-(S)-phenylethyl]amino-4-pyridinyl)thiazol,

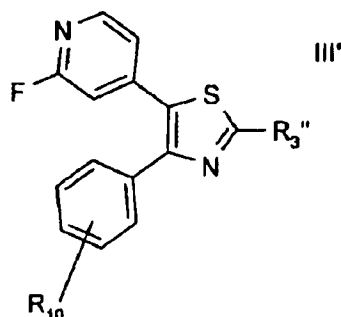
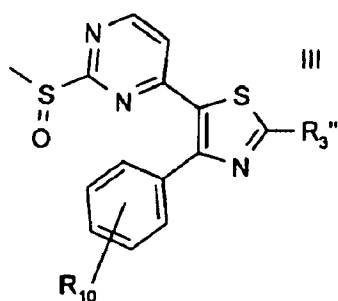
**[0009]** Die neuen Thiazole der Erfindung, insbesondere die Verbindungen der Formel II' und die spezifisch

oben angegebenen Verbindungen werden hierin später als "erfindungsgemäße Mittel" bezeichnet.

**[0010]** Erfindungsgemäße Mittel der Formel II"

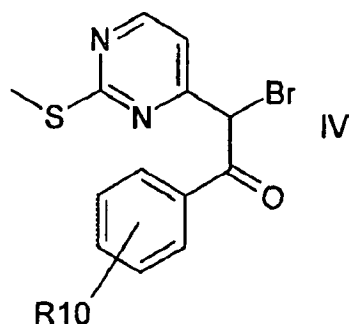
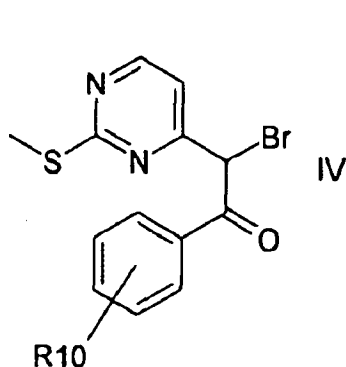


worin  $R_3''$ ,  $R_5''$ ,  $R_{10}$  und Z wie vorher definiert sind und  $X''$  für -NH- steht, können durch Umsetzung der entsprechenden Vorläuferverbindung der Formel III oder III'



worin  $R_3''$  und  $R_{10}$  wie vorher definiert sind, mit dem entsprechenden  $R_4''-NH_2$  Derivat hergestellt werden. Beispielsweise kann die Umsetzung durch Rückflusskochen der Reaktanden in einem organischen Lösemittel, beispielsweise Dichlorethan, beispielsweise in Gegenwart von Diethoxytrifluorboran ausgeführt werden. Danach kann, falls es gewünscht wird, die erhaltene Verbindung der Formel I" in eine andere Verbindung der Formel I" umgewandelt werden oder ansonsten behandelt werden, wie dies erforderlich ist.

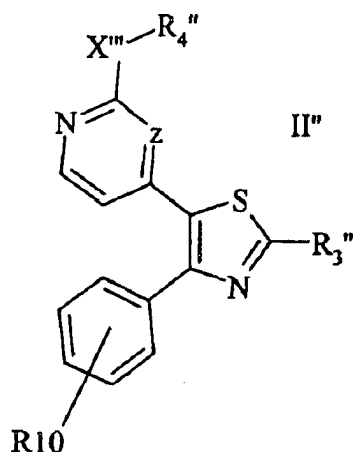
**[0011]** Die Vorläuferverbindung der Formel III kann durch eine kontrollierte Oxidation des entsprechenden 5-(2-Methylthio-4-pyrimidinyl)-4-phenylthiazols, beispielsweise unter Verwendung eines Oxidationsmittels, wie mCPBA (meta-Chlorperbenzoesäure) bequemerweise in einem organischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, umgesetzt werden. Die entsprechende 5-(4-Pyrimidinyl/Pyridinyl)-4-phenylthiazolverbindung kann durch Zusammenbringen der entsprechenden Acetophenonvorläuferverbindung der Formel IV oder IV'



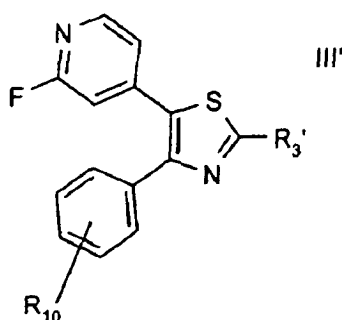
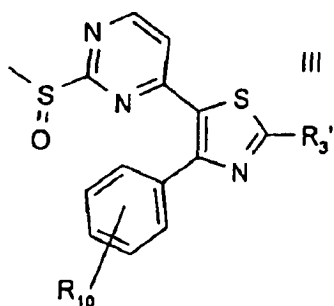
worin  $R_{10}$  wie oben definiert ist, mit einem entsprechenden Thioamid der Formel  $R_3'C(S)NH_2$ , typischerweise bei erhöhter Temperatur hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel IV und IV' können durch Bromierung des entsprechenden Acetophenons, beispielsweise 2-(2-Methylthio-4-pyrimidinyl)acetophenon hergestellt werden. Der Acetophenonvorläufer kann durch die Umsetzung des entsprechenden N-Methoxy-N-methylbenzamids mit dem entsprechenden Pyrimidin, beispielsweise 4-Methyl-2-(methylthio)pyrimidin, beispielsweise

se in einem THF enthaltenden organischen Lösemittel unter Kühlen hergestellt werden.

**[0012]** Daher umfasst die Erfindung in einem weiteren Aspekt ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II'



worin  $R_3''$ ,  $R_4''$ ,  $R_{10}$  und Z wie vorher definiert sind und  $X''$  für -NH- steht, das die Umsetzung der entsprechenden Vorläuferverbindung der Formel III oder III'



worin  $R_3''$  und  $R_{10}$  wie vorher definiert sind, mit dem entsprechenden  $R_4''$ -NH<sub>2</sub> Amin und danach, falls erwünscht, die Umwandlung der erhaltenen Verbindung der Formel II' in eine weitere Verbindung der Formel II' oder einen pharmazeutisch annehmbaren und spaltbaren Ester hiervon oder ein Säureadditionssalz hiervon umfasst.

**[0013]** Es ist ersichtlich, dass bestimmte erfindungsgemäße Mittel zumindest 1 asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, beispielsweise wenn Y für substituiertes Alkyl steht, wie wenn Y'' in den obigen Verbindungen der Formel II' für -CH(CH<sub>3</sub>)- steht. Die entstehenden Diastereomere und Enantiomere werden von der vorliegenden Erfindung umfasst. Vorzugsweise werden jedoch die Verbindungen der Formel I, beispielsweise für eine erfindungsgemäße pharmazeutische Verwendung, in reiner oder im wesentlichen reiner epimerer Form bereitgestellt, beispielsweise als Zusammensetzungen, worin die Verbindungen in einer Form vorkommen, die zumindest 90%, vorzugsweise mindestens 95% eines einzelnen Epimers enthält (das heißt weniger als 10%, beispielsweise weniger als 5% der anderen epimeren Formen). Bevorzugte epimere Verbindungen der Formel I sind hierin in den Beispielen beschrieben.

**[0014]** Die erfindungsgemäßen Mittel, die freie Hydroxylgruppen enthalten, können auch in Form von Estern vorkommen, beispielsweise pharmazeutisch annehmbaren, physiologisch spaltbaren Estern und diese sind im Schutzbereich der Erfindung enthalten. Solche pharmazeutisch annehmbaren Ester sind vorzugsweise Prodrugesterderivate, die durch Solvolyse oder Spaltung unter physiologischen Bedingungen in die entsprechenden erfindungsgemäßen Mittel umwandelbar sind, die freie Hydroxylgruppen enthalten. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Prodrugester sind die, die von einer Carbonsäure, einem Kohlensäuremonoester oder einer Carbaminsäure stammen, vorteilhafterweise Ester, die von einer wahlweise substituierten Niederalkansäure oder einer Arylcarbonsäure stammen.

**[0015]** Die erfindungsgemäßen Mittel können auch in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen vorkommen und diese sind im Schutzbereich der Erfindung enthalten. Pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen Säureadditionssalze mit herkömmlichen Säuren, beispielsweise Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff-, Schwefel- oder Phosphorsäure oder organischen Säuren, wie beispielsweise aliphatischen oder aromatischen

Carbon- oder Sulfonsäuren, beispielsweise Essig-, Propion-, Bernstein-, Glycol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-, Hydroxymalein-, Bernstein-, Pamoin-, Methansulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon-, Sulfanil- oder Cyclohexylsulfaminsäure und auch Aminosäuren, wie Arginin und Lysin. Für Verbindungen der Erfindung mit sauren Gruppen, beispielsweise einer freien Carboxygruppe, repräsentieren pharmazeutisch annehmbare Salze auch Metall- oder Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-salze, beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, wie auch Ammoniumsalze, die mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen gebildet werden.

**[0016]** Die Synthese der erfindungsgemäßen Mittel ist ferner in den folgenden Beispielen beschrieben.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

(4-(4-Fluorphenyl)-2-(piperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyrimidinyl)thiazol

##### a) N-Ethoxycarbonylpiperidin-4-thiocarboxamid

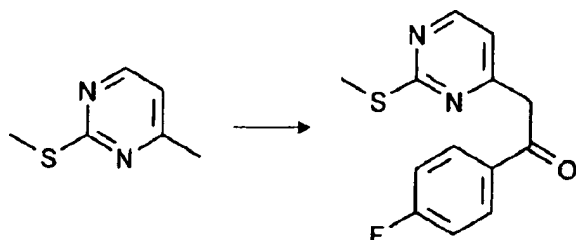


**[0017]** N-Ethoxycarbonylpiperidin-4-carboxamid (6 g, 30 mmol) in Toluol (300 ml) wird mit Lawesson's Reagenz (6,1 g, 15 mmol) bei Raumtemperatur für 18 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und durch SiO<sub>2</sub> Chromatographie (Aceton/Cyclohexan 20/80) unter Bildung der Titelverbindung gereinigt, die aus Hexan (3,6 g, 52,5% umkristallisiert wird.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (t, 3H), 1,72–1,83 (dq, 2H), 1,95 (d, 2H), 2,68–2,88 (m, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,30 (bs, 2H), 6,92 (bs, 1H, NH), 7,51 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) Cl: 217 (MH<sup>+</sup>, 50), 171 (100).

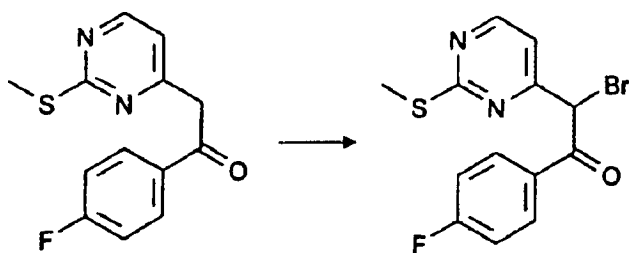
##### b) 4-Fluor-2-(2-methylthio-4-pyrimidinyl)acetophenon



**[0018]** n-BuLi (10 ml einer 1,6 M Lösung in Hexan, 12 mmol) wird bei –78°C zu einer Lösung aus Diisopropylamin (2,48 ml, 17 mmol) in THF (15 ml) gegeben und für 5 min gerührt. Dann wird 4-Methyl-2-(methylthio)pyrimidin (2 g, 14,5 mmol) gelöst in THF (2 ml) tropfenweise zugegeben und für 30 min bei –78°C gerührt. Es wird 4-Fluor-N-methoxy-N-methylbenzamid (2,66 g, 14,5 mmol) in THF (3 ml) gelöst und langsam zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Gemisch wird innerhalb von 45 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockne unter Bildung von 2,5 g (65%) der gelben Kristalle eingedampft, wonach eine Umkristallisation aus tert-Butylmethylether/Hexan erfolgt.

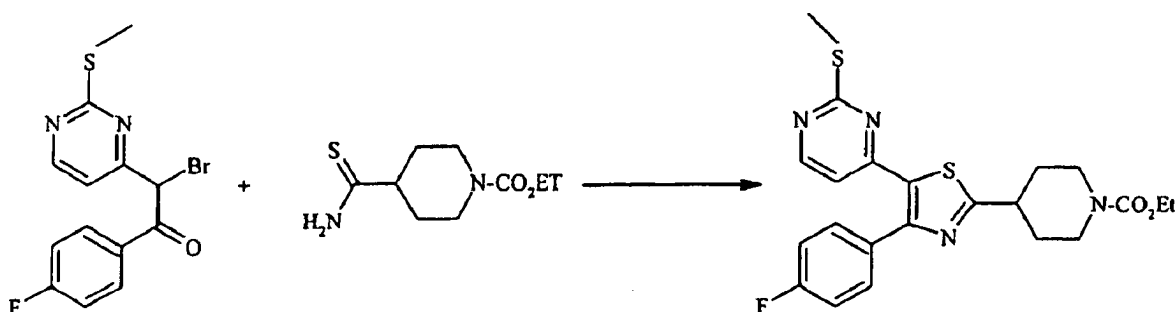
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz CDCl<sub>3</sub>): 3,00 (s, 3H), 6,30 (s, 1H, Vinyl-H aus Enol), 7,00 (d, 1H), 7,50 (dd, 2H), 8,20 (dd, 2H), 8,7 (d, 2H). Gemäß der pH abhängigen Keto-Enol Tautomerie können die Signale dupliziert werden.

## c) 4-Fluor-2-brom-2-(2-methylthio-4-pyrimidinyl)acetophenon



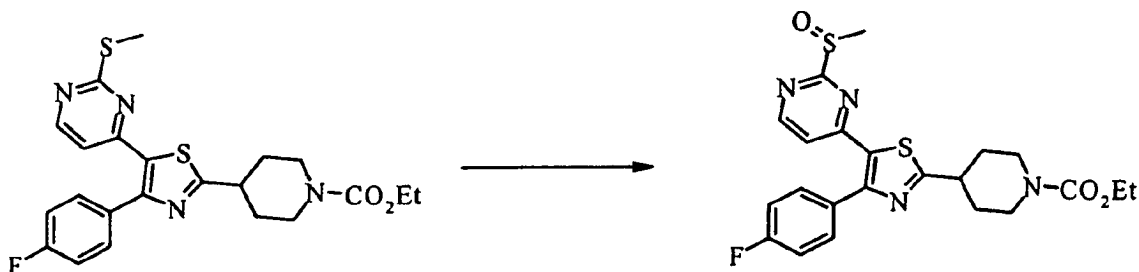
**[0019]** Es wird Brom (1,22 g, 7,6 mmol) in Essigsäure (5,6 ml) zu einer Lösung aus 4-Fluor-2-(2-methylthio-4-pyrimidinyl)acetophenon (2 g, 7,6 mmol) in Essigsäure (40 ml) gegeben. Der anfängliche dicke Niederschlag ist nach 20 min beinahe gelöst, wird filtriert und das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer gesättigten Lösung aus  $\text{NaHCO}_3$  aufgenommen und dreimal mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Bildung von 2,6 g (100%) eines braunen Öls zur Trockne eingedampft, das im nächsten Schritt ohne Reinigung verwendet wird.

## d) 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-(methylthio-4-pyrimidinyl)thiazol



**[0020]**  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (6,8 g, 40 mmol) in DMF (100 ml) wird bei  $120^\circ\text{C}$  für 10 min erhitzt. N-Ethoxycarbonylpiperidin-4-thiocarboxamid (8,6 g, 40 mmol) wird als Feststoff zugegeben und das Erhitzen wird für 5 min fortgesetzt. Es wird 2-Brom-2-(2-methylthio-4-pyrimidinyl)-1-(4-fluorphenyl)ethanon (6,8 g, 20 mmol) in DMF (20 ml) innerhalb von 3 Sekunden schnell zugegeben und das Rühren wird bei  $120^\circ\text{C}$  für 10 min fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert zur Trockne eingedampft und durch  $\text{SiO}_2$  Chromatographie (Ethylacetat/Hexan 5/95 bis 10/90) unter Bildung der Titelverbindung als gelbe Kristalle (2,2 g, 24%) gereinigt.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (t, 3H), 1,78–1,92 (dq, 2H), 2,21 (bd, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,91–3,03 (bt, 2H), 3,18–3,28 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,25–4,40 (bs, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,57 (dd, 2H), 8,31 (d, 1H). MS (m/z) ESI: 459 ( $\text{MH}^+$ , 100).

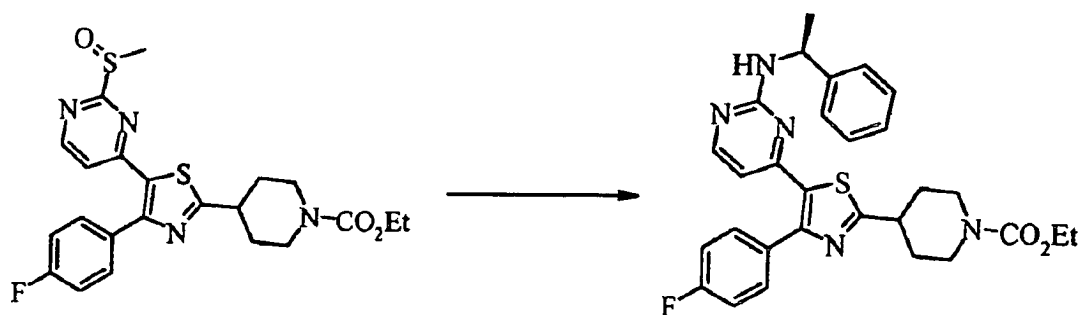
## e) 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-(methylsulfinyl-4-pyrimidinyl)thiazol



**[0021]** 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-(methylthio-4-pyrimidinyl)thiazol (4,0 g, 8,7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) wird mit mCPBA (70% 2,1 g, 8,7 mmol) bei  $0^\circ\text{C}$  für 15 min behandelt. Das Reaktionsgemisch wird auf 2 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert, zur Trockne eingedampft und durch  $\text{SiO}_2$  Chromatographie (Aceton/Hexan 20/80 bis 50/80) unter Bildung der Titelverbindung (2,2 g, 53%) als weißer Schaum gereinigt.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (t, 3H), 1,78–1,92 (dq, 2H), 2,21 (bd, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,90–3,02 (m, 2H), 3,20–3,30 (bt, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,25–4,40 (bs, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,56 (dd, 2H), 8,63 (d, 1H).

MS (m/z) ESI: 475 (MH<sup>+</sup>).

f) 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyrimidinyl)thiazol

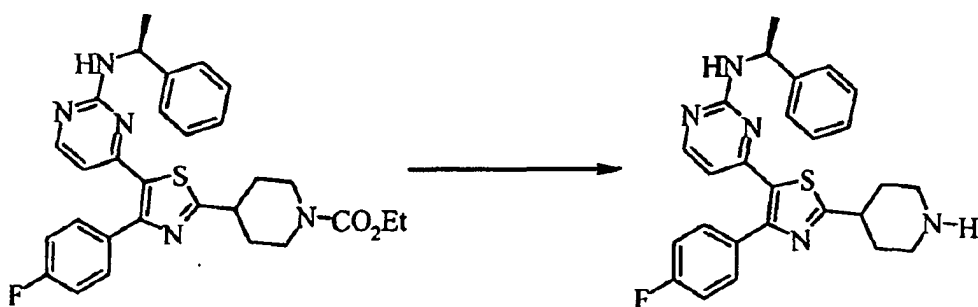


**[0022]** 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-(methylsulfinyl-4-pyrimidinyl)thiazol (2,2 g, 4,6 mmol) und 1-(S)-Phenylethylamin (2,2 ml) werden bei 100°C für 1 h erhitzt. Eine Reinigung über SiO<sub>2</sub> (Aceton/Cyclohexan 10/90 bis 20/80) ergibt die Titelverbindung als blassgelben Schaum (2,4 g, 95%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,75–1,88 (bq, 2H), 2,18 (bd, 2H), 2,97 (bt, 2H), 3,20 (tt, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,30 (bs, 2H), 5,17 (m, 1H), 5,46 (d, 1H, NH), 6,35 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 7,30–7,45 (m, 5H), 7,55 (dd, 2H), 8,08 (d, 1H).

MS (m/z) ESI: 523 (MH<sup>+</sup>, 100).

g) 4-(4-Fluorphenyl)-2-(piperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyrimidinyl)thiazol



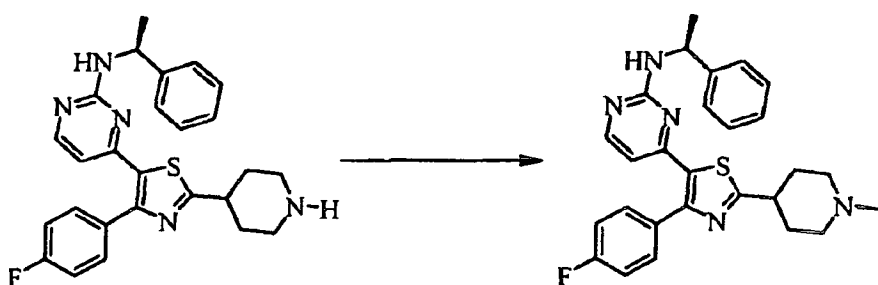
**[0023]** 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyrimidinyl)thiazol (2,4 g, 4,5 mmol) wird in CHCl<sub>3</sub> (45 ml) gelöst und mit Me<sub>3</sub>SiH (1,8 ml, 13,5 mmol) bei 60°C für 6 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wird mit 6 M HCl in Propanol (18,5 ml) vereinigt, durch kräftiges Rühren homogenisiert, auf 2 N NaOH gegossen und zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, zur Trockne eingedampft und durch SiO<sub>2</sub> Chromatographie (tert-Butylmethylether/MeOH/NH<sub>3</sub> konz. 95/4,5/0,5 bis 801/812) unter Bildung der Titelverbindung (1,8 g, 87%) als weißer Schaum gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,51 (d, 3H), 1,75–1,88 (bq, 2H), 2,18 (bd, 2H), 2,82 (dt, 2H), 3,18 (tt, 1H), 3,25 (d, 2H), 5,17 (m, 1H), 5,45 (d, 1H, NH), 6,32 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 7,30–7,47 (m, 5H), 7,56 (dd, 2H), 8,07 (d, 1H).

MS (m/z) ESI: 460 (MH<sup>+</sup>, 100).

## Beispiel 2

4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-(1-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyrimidinyl)thiazol



**[0024]** 4-(4-Fluorphenyl)-2-(piperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyrimidinyl)thiazol (575 mg, 1,25

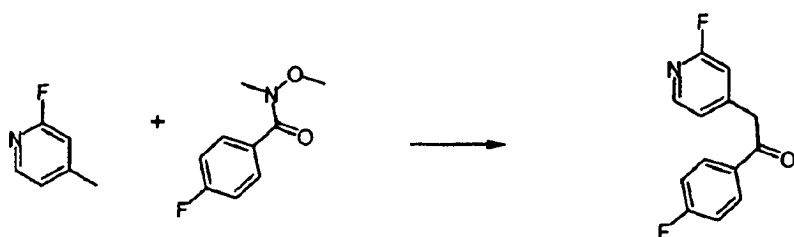
mmol) wird in MeOH (12 ml) gelöst und mit einer wässrigen 36% Lösung aus Formaldehyd (0,2 ml, 2,5 mmol) und  $\text{NaBH}_4$  (95 mg, 2,5 mmol) behandelt, das als Feststoff in 3 Portionen zugegeben wird. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert, zur Trockne eingedampft und durch  $\text{SiO}_2$  Chromatographie (tert-Butylmethylether/MeOH/ $\text{NH}_3$  konz. 95/4,5/0,5 bis 90/9/1) unter Bildung der Titelverbindung (600 mg, 85%) als blassgelber Schaum gereinigt.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,51 (d, 3H), 1,88–2,01 (m, 2H), 2,08–2,25 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,97–3,08 (m, 3H), 5,18 (m, 1H), 5,48 (d, 1H, NH), 6,33 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 7,30–7,47 (m, 5H), 7,56 (dd, 2H), 8,05 (d, 1H). MS (m/z) ESI: 474 ( $\text{MH}^+$ , 100).

### Beispiel 3

#### 4-(4-Fluorphenyl)-2-(piperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyridinyl)thiazol

##### a) 4-Fluor-2-(2-fluorpyridin-4-yl)acetophenon



**[0025]** Es wird Diisopropylamin (0,93 ml, 6,55 mmol) in THF (6 ml) auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit  $n\text{BuLi}$  (3,8 ml, 6,08 mmol einer 1,6 M Lösung in Hexan) behandelt. Es wird 2-Fluor-4-methylpyridin (620 mg, 5,4 mmol) tropfenweise zugegeben und unter Argon für 30 min gerührt. Dann wird 4-Fluor-N-methoxy-N-methylbenzamid (1 g, 5,46 mmol) tropfenweise in THF (0,5 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch kann sich innerhalb von 10 min auf Raumtemperatur erwärmen, wird dann auf eine gesättigte  $\text{NaCl}$  Lösung gegossen und dreimal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter Bildung der Titelverbindung als blassgelbe Kristalle zur Trockne eingedampft. Die Reinigung durch Umkristallisation aus heißem TBME ergibt die gewünschte Verbindung als weißen Feststoff (630 mg, 50%).

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,35 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,08–7,30 (m, 3H), 7,99–8,15 (dd, 2H), 8,20 (d, 1H). MS (e/z) ESI: 233 ( $\text{M}^+$ , 5), 123 (100).

##### b) 4-Fluor-2-brom-(2-fluorpyridin-4-yl)acetophenon

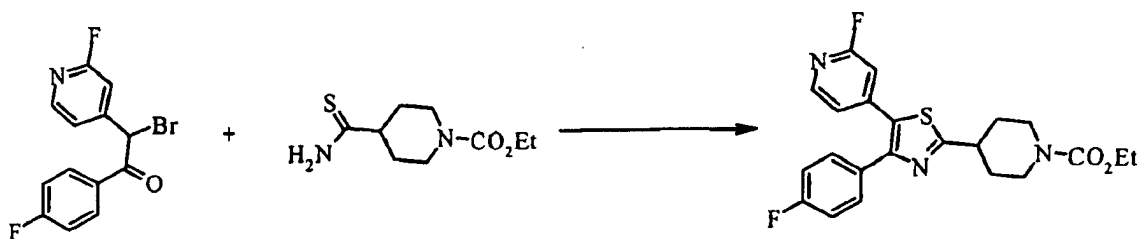


**[0026]** 4-Fluor-2-(2-fluorpyridin-4-yl)acetophenon (0,5 g, 2,1 mmol), das in Essigsäure (4 ml) gelöst ist, wird mit Brom (0,34 g, 2,1 mmol) in Essigsäure (1 ml) bei Raumtemperatur für 2,5 h unter Rühren behandelt. Die hellbraune Lösung wird zur Trockne eingedampft, in Ether gelöst und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Lösung aus  $\text{NaHCO}_3$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter Bildung der Titelverbindung als blassgelbes Öl (0,67 g, 100%) zur Trockne eingedampft.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,15 (s, 1H), 7,10–7,38 (m, 4H), 8,08 (dd, 2H), 8,23 (d, 1H). MS (e/z) ESI: 232 ( $\text{M}-\text{Br}$ ), 204 (10), 203 (12), 123 (100).

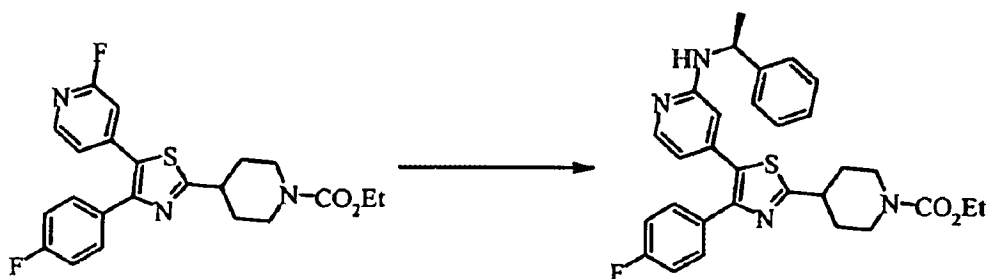


## c) 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-fluor-4-pyridinyl)thiazol



**[0027]** 2-Brom-2-(2-fluor-4-pyridyl)-1-(4-fluorphenyl)ethanon (2,5 g, 8,0 mmol) und N-Ethoxycarbonylpiperidin-4-thiocarboxamid (2,1 g, 9,6 mmol) werden bei 60°C in DMF (4 ml) für 30 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, zur Trockne eingedampft und durch SiO<sub>2</sub> Chromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 20/80 bis 100/0) unter Bildung der Titelverbindung als Öl gereinigt. (2,5 g, 70%).  
MS (m/z) ESI: 430 (MH<sup>+</sup>).

## d) 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyridinyl)thiazol

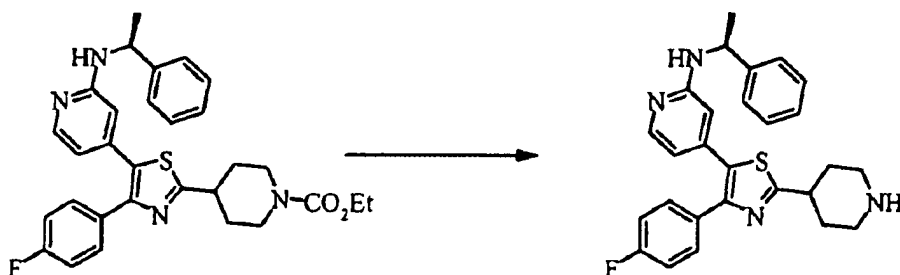


**[0028]** 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-fluor-4-pyridinyl)thiazol (2,4 g, 5,5 mmol) und 1-(S)-Phenylethylamin (5,5 ml) werden bei 195°C für 5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und durch SiO<sub>2</sub> Chromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 20/80 bis 30/70) unter Bildung der Titelverbindung als weißer Schaum (2,0 g, 67,3%) gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,31 (t, 3H), 1,55 (d, 3H), 1,72–1,87 (m, 2H), 2,17 (d, 2H), 2,98 (bt, 2H), 3,15–3,23 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,30 (bs, 2H), 4,56 (m, 1H), 5,01 (d, 1H, NH), 6,15 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,95 (dd, 2H), 7,22–7,46 (m, 5H), 7,45 (dd, 2H), 8,03 (d, 1H).

MS (m/z) Cl: 531 (MH<sup>+</sup>, 100).

## e) 4-(4-Fluorphenyl)-2-(piperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyridinyl)thiazol



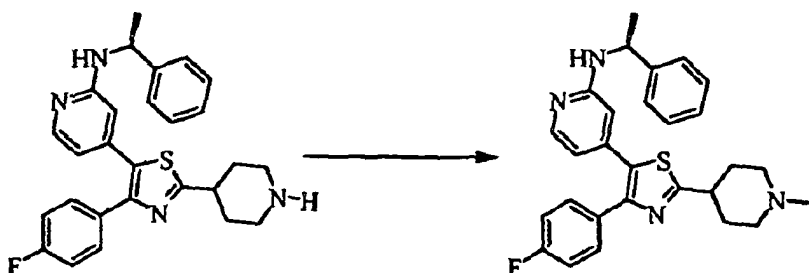
**[0029]** 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyridinyl)thiazol (2 g, 3,7 mmol) wird in CHCl<sub>3</sub> (37 ml) gelöst und mit Me<sub>3</sub>SiH (1,5 ml, 11,1 mmol) bei 60°C für 5 h behandelt. Eine zweite Portion von Me<sub>3</sub>SiH (0,75 ml, 5,55 mmol) wird zugegeben und das Rühren wird für weitere 3 h bei 60°C fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 6 M HCl in Propanol (15 ml) vereinigt, durch kräftiges Rühren homogenisiert, in 2 N NaOH gegossen und zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, zur Trockne eingedampft und durch SiO<sub>2</sub> Chromatographie (tert-Butylmethylether/MeOH/NH<sub>3</sub> konz 80/18/2) unter Bildung der Titelverbindung (1,2 g, 71%) als weißer Schaum gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,53 (d, 3H), 1,77 (bs, 3H), 2,17 (bd, 2H), 2,78 (bt, 2H), 3,15 (bt, 1H), 3,35 (bd, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,00 (d, 1H, NH), 6,17 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,97 (bt, 2H), 7,20–7,37 (m, 5H), 7,45 (bt, 2H), 8,02 (d, 1H).

MS (m/z) Cl: 459 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 4

## 4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyridinyl)thiazol



**[0030]** 4-(4-Fluorphenyl)-2-(4-piperidinyl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyridinyl)thiazol (500 mg, 1,09 mmol) wird in MeOH (11 ml) gelöst und mit einer wässrigen 36% Lösung aus Formaldehyd (0,17 ml, 2,18 mmol) und NaBH<sub>4</sub> (83 mg, 2,18 mmol) behandelt, das als Feststoff in 3 Portionen zugegeben wird. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, zur Trockne eingedampft und durch SiO<sub>2</sub> Chromatographie (tert-Butylmethylether/MeOH/NH<sub>3</sub> konz 95/4,5/0,5) unter Bildung der Titelverbindung (550 mg, 86%) als blassgelber Schaum gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,53 (d, 3H), 1,83–1,98 (m, 2H), 2,07–2,20 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,98 (bd, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,98 (d, 1H, NH), 6,15 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,98 (t, 2H), 7,22–7,35 (m, 5H), 7,45 (dd, 2H), 8,02 (d, H).

MS (m/z) ESI: 473 (MH<sup>+</sup>).

**[0031]** Die erfindungsgemäßen Mittel, die wie oben definiert sind, insbesondere wie sie beispielhaft aufgeführt sind, in freier oder pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalzform zeigen eine pharmakologische Aktivität und sind als Pharmazeutika brauchbar, beispielsweise zur Therapie, bei der Behandlung von Krankheiten und bei Zuständen, wie sie hierin später aufgeführt sind.

**[0032]** Speziell weisen die erfindungsgemäßen Mittel eine die p38 MAP Kinase (Mitogen aktivierte Proteinkinase) hemmende Aktivität auf. So hemmen die erfindungsgemäßen Mittel die Bildung der Entzündungszytokine, wie TNF-α und IL-1, und blockieren auch potentiell die Effekte dieser Zytokine auf ihre Zielzellen. Diese und andere pharmakologische Aktivitäten der erfindungsgemäßen Mittel können in Standardtestverfahren demonstriert werden, wie dies beispielsweise im folgenden beschrieben ist.

## p38 MAP Kinasetest

**[0033]** Das Substrat (GST-ATF-2, ein Fusionsprotein, das die Aminosäuren 1-109 von ATF-2 und das GST Protein umfasst, das durch Expression in E. coli erhalten wird) wird in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (50 µg/Vertiefung, 1 µg/ml in PBS/0,02% Na-Azid) über Nacht bei 4°C beschichtet. Am folgenden Tag werden die Mikrotiterplatten viermal mit PBS/0,5% Tween 20/0,02% Na-Azid gewaschen und mit PBS/2% BSA/0,02% Na-Azid für 1 Stunde bei 37°C blockiert. Die Platten werden erneut viermal mit PBS/0,5% Tween 20/0,02% Na-Azid gewaschen. Die Kinasekaskadenreaktion wird dann durch die Zugabe der folgenden Reaktanden in 10 µl Aliquots zu einem schließlichen Reaktionsvolumen von 50 µl gestartet.

1. Erfindungsgemäße Mittel, die von 10 bis 0,001 µM in Zehnfachverdünnungen titriert werden oder Lösemittel (DMSO) oder H<sub>2</sub>O.
2. Kinasepuffer (5×), pH 7,4, 125 mM Hepes (Stammlösung mit 1 M, Gibco Nr. 15630-056), 125 mM β-Glycerophosphat (Sigma Nr. G-6251), 125 mM MgCl<sub>2</sub> (Merck Nr. 5833), 0,5 mM Natriumorthovanadat (Sigma Nr. 5-6508), 10 mM DTT (Boehringer Mannheim Nr. 708992). Der (5×) Kinasepuffer muss am Tag des Tests aus 5× Stammlösungen frisch hergestellt werden, die bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. DTT wird bei -20°C aufbewahrt und als letztes Reagenz zugegeben.
3. His-p38 MAP Kinase (10 ng/Vertiefung, Novartis – ein Fusionsprotein, das die p38 MAP Kinase der Maus in voller Länge und einen His-Tag umfasst und durch Expression in E. coli erhalten wird).
4. Kaltes ATP (Endkonzentration 120 µM, Sigma Nr. A-9187).
5. Wasser.

**[0034]** Nach 1 h bei 37°C wird die Kinasereaktion durch viermaliges Waschen der Platten beendet, wie dies

vorher beschrieben wurde. Dann wird phosphoryliertes GST-ATF-2 durch die folgenden Zugaben detektiert:

1. PhosphoPlus ATF-2 (Thr71) Antikörper (50 µl/Vertiefung, 1/1000 Endkonzentration in PBS/2% BSA/0,02% Na-Azid, New England Biolabs Nr. 9221L) für 90 Minuten bei RT.
2. Biotin-markiertes Ziege-anti-Kaninchen IgG (50 µl/Vertiefung, 1/3000 Endverdünnung in PBS/2% BSA/0,02% Na-Azid, Sigma Nr. B-9642) für 90 Minuten bei RT.
3. Streptavidin-alkalische Phosphatase (50 µl/Vertiefung, 1/5000 Verdünnung in PBS/2% BSA/0,02% Na-Azid, Jackson Immunoresearch Nr. 016-050-084) für 30 Minuten bei RT.
4. Substrat (100 µl/Vertiefung, Sigma 104 Phosphatasesubstrattabletten, 5 mg/Tablette, Nr. 104–105, 1 mg/ml in Substratpuffer, Diethanolamin (97 ml/l, Merck Nr. 803116) +  $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  (100 mg/l, Merck Nr. 5833)  $\times$  Na-Azid (0,2 g/l) + HCl 1 M bis pH 9,8) 30 Minuten bei RT.

**[0035]** Nach den Schritten 1, 2 und 3 werden die Mikrotiterplatten viermal mit PBS/0,5% Tween 20/0,02% Na-Azid gewaschen. Nach Schritt 4 werden die Platten in einem Bio-Rad Mikroplattenlesegerät mit einer dualen Wellenlänge gemessen (Messungsfiter bei 405 nm und Referenzfilter bei 490 nm). Der Hintergrundwert (ohne ATP) wird abgezogen und die  $\text{HK}_{50}$  Werte werden mittels des Origin-Computerprogramms (Gleichung mit 4 Parametern) berechnet.

**[0036]** Die erfindungsgemäßen Mittel haben typischerweise eine  $\text{HK}_{50}$  für p38 MAP Kinasehemmung im Bereich von etwa 100 nM bis etwa 5 nM oder weniger, wenn sie im obigen Test getestet werden.

#### Test für die Hemmung der TNF- $\alpha$ Freisetzung aus hPBMCs

**[0037]** Humane periphere mononukleäre Blutzellen (hPBMCs) werden aus dem peripheren Blut von gesunden Freiwilligen mittels Ficoll-Hypaque-Dichtentrennung gemäß dem Verfahren von Hansell et al., J. Imm. Methods (1991) 145: 105 präpariert und bei einer Konzentration von  $10^5$  Zellen/Vertiefung in RPMI 1640 plus 10% FCS verwendet. Die Zellen werden mit seriellen Verdünnungen der Testverbindungen für 30 Minuten bei 37°C vor der Zugabe von IFN $\gamma$  (100 E/ml) und LPS (5 mg/ml) inkubiert und anschließend weiter für 3 Stunden inkubiert. Die Inkubation wird durch Zentrifugation bei 1400 Upm für 10 Minuten beendet. TNF $\alpha$  im Überstand wird mittels eines im Handel erhältlichen ELISA (Innotest hTNF $\alpha$ , erhältlich von Innogenetics N. V., Zwijnaarde, Belgien) gemessen. Die erfindungsgemäßen Mittel werden mit Konzentrationen von 0 bis 10 mM getestet. Beispielsgemäße erfindungsgemäße Mittel unterdrücken die TNF Freisetzung in diesem Test mit einer  $\text{HK}_{50}$  von etwa ? nM bis etwa ? nM oder weniger, wenn sie in diesem Test getestet werden.

#### Test auf die Hemmung der TNF- $\alpha$ Bildung in Mäusen, die mit LPS stimuliert wurden

**[0038]** Die Injektion von Lipopolysaccharid (LPS) induziert eine schnelle Freisetzung an löslichem Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ ) in die Peripherie. Dieses Modell wird verwendet, um potentielle Blocker der TNF Freisetzung in vivo zu analysieren.

**[0039]** LPS (20 mg/kg) wird i.v. OF1 Mäusen (weiblich, 8 Wochen alt) injiziert. Eine (1) Stunde später wird Blut aus den Tieren entnommen und die TNF Spiegel werden im Plasma durch eine ELISA Methode mittels eines Antikörpers gegen TNF- $\alpha$  analysiert. Unter Verwendung von 20 mg/kg LPS Spiegeln werden gewöhnlich bis zu 15 ng TNF- $\alpha$  pro ml Plasma induziert. Die zu evaluierenden Verbindungen werden entweder oral oder s.c. 1 bis 4 Stunden vor der LPS Injektion verabreicht. Die Hemmung der durch LPS-induzierten TNF-Freisetzung wird als Messergebnis verwendet.

**[0040]** Die erfindungsgemäßen Mittel hemmen die TNF Bildung typischerweise in einem Ausmaß von etwa 50% oder mehr im obigen Test, wenn sie mit 10 mg/kg p.o. verabreicht werden.

**[0041]** Wie in den obigen Tests angegeben, sind die erfindungsgemäßen Mittel potente Inhibitoren der TNF- $\alpha$  Freisetzung. Demnach haben die neuen Verbindungen die folgende pharmazeutische Brauchbarkeit:

**[0042]** Die erfindungsgemäßen Mittel sind zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen und pathologischen Zuständen brauchbar, die durch Cytokine, wie TNF $\alpha$  und IL-1 vermittelt werden, beispielsweise entzündliche Zustände, Autoimmunerkrankungen, schwere Infektionen und Organ- oder Gewebetransplantatabstoßung, beispielsweise zur Behandlung der Empfänger von Transplantaten von Herz, Lunge, kombiniierter Herz-Lunge, Leber, Niere, Pankreas, Haut oder Cornea und zur Prävention der Graft-versus-Host Erkrankung, die auf eine Knochenmarkstransplantation folgt.

**[0043]** Die erfindungsgemäßen Mittel sind besonders brauchbar zur Behandlung, Prävention oder Linderung

der Autoimmunerkrankung und von entzündlichen Zuständen, insbesondere Entzündungszuständen mit einer Ätiologie, die eine autoimmune Komponente, wie Arthritis (beispielsweise rheumatoide Arthritis, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und rheumatische Erkrankungen umfaßt. Spezifische Autoimmunerkrankungen, für die die erfindungsgemäßen Mittel verwendet werden können, umfassen autoimmune hämatologische Störungen (einschließlich beispielsweise hämolytische Anämie, aplastische Anämie, reine Erythrozytenanämie und idiopathische Thrombozytopenie), systemischen Lupus erythematoses, Polychondritis, Sklerodermie, Wegener'scher Granulomatose, Dermatomyositis, chronisch aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven-Johnson Syndrom, idiopathische Sprue, autoimmune entzündliche Darmerkrankungen (einschließlich beispielsweise Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), endokrine Ophthalmopathie, Graves Erkrankung, Sarkoidose, Multiple Sklerose, primäre biliäre Zirrhose, juvenilen Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (vordere und hintere), Keratokonjunktivitis sicca und Frühlingskeratokonjunktivitis, interstitielle Lungenfibrose, psoriatische Arthritis und Glomerulonephritis (mit und ohne nephrotischem Syndrom, beispielsweise einschließlich einem idiopathisch nephrotischem Syndrom oder der Minimal Change Nephropathie).

**[0044]** Die erfindungsgemäßen Mittel sind auch brauchbar zur Behandlung, Prävention oder Linderung von Asthma, Bronchitis, Pneumoconiose, Pulmonalemphysem und anderen obstruktiven oder inflammatorischer Erkrankungen der Atemwege.

**[0045]** Die erfindungsgemäßen Mittel sind brauchbar zur Behandlung von unerwünschten akuten und hyperakuten inflammatorischen Reaktionen, die durch TNF, speziell TNF $\alpha$  vermittelt werden, beispielsweise akuten Infektionen, beispielsweise septischem Schock (beispielsweise Endotoxinschock und Atemstresssyndrom beim Erwachsenen), Meningitis, Pneumonie und schweren Verbrennungen und zur Behandlung von Kachexie oder Schwächesyndrom, die mit einer morbidem TNF Freisetzung assoziiert sind, bedingt durch Infektion, Krebs oder Organstörung, speziell AIDS-bedingte Kachexie, beispielsweise assoziiert mit oder bedingt durch eine HIV Infektion.

**[0046]** Die erfindungsgemäßen Mittel sind auch zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen brauchbar, wie Alzheimersche Erkrankung, akute Enzephalitis, Hirnverletzung, multiple Sklerose einschließlich Demyelinisierung und Oligodendrozytenverlust bei Multipler Sklerose und inflammatorischen Erkrankungen des Nervensystems, wie Nervenentzündung und Schlaganfall.

**[0047]** Die erfindungsgemäßen Mittel sind insbesondere brauchbar zur Behandlung von Erkrankungen des Knochenmetabolismus, einschließlich Osteoarthritis, Osteoporose und anderer entzündlicher Arthritiden.

**[0048]** Für die obigen Indikationen variiert die geeignete Dosis natürlich in Abhängigkeit von beispielsweise dem im einzelnen verabreichten erfindungsgemäßen Mittel, dem zu behandelnden Patienten, dem Verabreichungsweg und der Art und Schwere des zu behandelnden Zustands. Jedoch werden im allgemeinen zufriedenstellende Ergebnisse bei Tieren mit Tagesdosierungen von etwa 1 bis etwa 10 mg/kg/Tag p.o. erhalten. Bei größeren Säugern, beispielsweise dem Menschen, liegt eine indizierte Tagesdosis im Bereich von etwa 50 bis etwa 750 mg eines erfindungsgemäßen Mittels, das oral einmal oder geeigneter in aufgeteilten Dosierungen zweimal bis viermal pro Tag verabreicht wird.

**[0049]** Die erfindungsgemäßen Mittel können auf jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, beispielsweise oral, wie in Form von Trinklösungen, Tabletten oder Kapseln oder parenteral, beispielsweise in Form von injizierbaren Lösungen oder Suspensionen. Normalerweise sind orale Dosierungsformen zur systemischen Verabreichung bevorzugt, obwohl die erfindungsgemäßen Mittel für einige Indikationen auch topisch oder dermal verabreicht werden können, beispielsweise in Form einer dermalen Creme oder einem Gel oder einer ähnlichen Präparation oder zu Verabreichungszwecken in das Auge in Form einer Augencreme, eines Gels oder einer Augentropfenpräparation, oder sie können durch Inhalation verabreicht werden, beispielsweise zur Behandlung von Asthma. Geeignete Einheitsdosierungsformen zur oralen Verabreichung umfassen beispielsweise 25 bis 250 mg des erfindungsgemäßen Mittels pro Einheitsdosierung.

**[0050]** Gemäß dem Vorangehenden liefert die vorliegende Erfindung in einer weiteren Reihe an Ausführungsformen:

B. Ein erfindungsgemäßes Mittel zur Verwendung als Pharmazeutikum, beispielsweise zur Verwendung als Immunsuppressivum oder antiinflammatorisches Mittel oder zur Verwendung bei der Prävention, Linderung oder Behandlung jeder Erkrankung oder jedes Zustands, wie sie oben beschrieben sind, beispielsweise einer autoimmun oder inflammatorischen Erkrankung oder eines solchen Zustands.

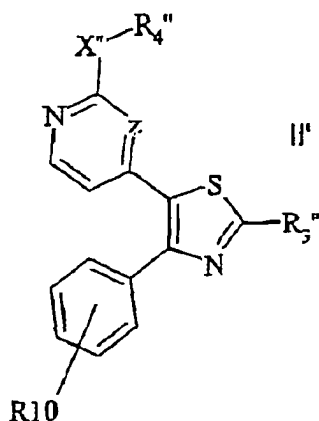
C. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein erfindungsgemäßes Mittel zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, beispielsweise zur Verwendung als Immun-

suppressionsmittel oder antiinflammatorisches Mittel oder zur Verwendung bei der Prävention, Linderung oder Behandlung jeder Erkrankung oder jedes Zustands, wie sie oben beschrieben sind, beispielsweise einer autoimmunen oder inflammatorischen Erkrankung oder eines solchen Zustands, enthält.

D. Verwendung einer neuen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Immunsuppressionsmittel oder antiinflammatorisches Mittel oder zur Verwendung bei der Prävention, Linderung oder Behandlung jeder Erkrankung oder jedes Zustands, wie sie oben beschrieben sind, beispielsweise einer autoimmunen oder inflammatorischen Erkrankung oder eines solchen Zustands.

## Patentansprüche

### 1. Verbindung der Formel II'



worin

R<sub>4</sub>'' für Phenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> Cycloalkyl steht, das jeweils optional monosubstituiert ist mit Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>' Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, Hydroxy, Trihalogenmethyl oder optional mono- oder di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl-substituiertem Amino oder durch N-Heterocyclyl, das 5 bis 7 Ringatome enthält und optional ein weiteres Heteroatom enthält, das aus O, S oder N ausgewählt ist,

R<sub>10</sub> für Halogen steht,

R<sub>3</sub>'' für H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Morpholinyl, Piperidyl, Piperazyl oder optional mono- oder di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl-substituiertes Amino steht, das jeweils optional beispielsweise mit bis zu 2 Substituenten substituiert ist, die getrennt aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy oder optional mono- oder di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl-substituiertem Amino ausgewählt sind,

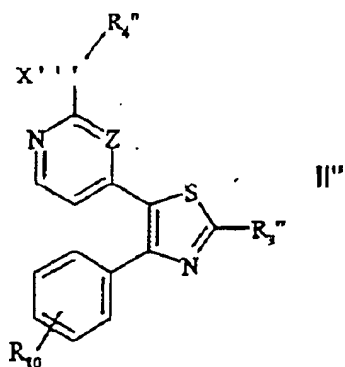
Z für N oder CH steht und

X'' für NH-Y', -O- oder -S- steht, worin Y' für -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- oder eine direkte Bindung steht und Prodrugesterderivate hiervon, die durch Solvolyse oder Spaltung unter physiologischen Bedingungen in die Verbindung der Formel II' umwandelbar sind und die freie Hydroxylgruppe umfassen und Säureadditionssalze hiervon.

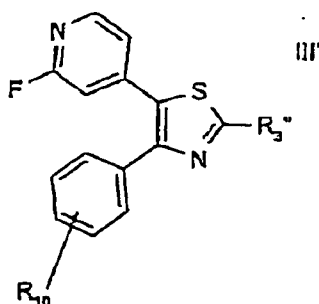
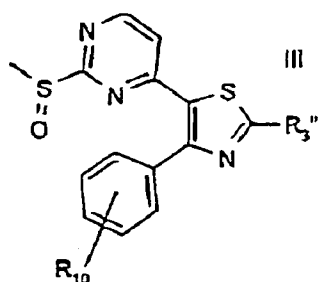
### 2. Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus:

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-[1-(S)-phenylethyl]amino-4-pyrimidinyl)-2-(4-methylpiperidin-1-yl)thiazol,  
 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-[1-(S)-phenylethyl]amino-4-pyrimidinyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)thiazol,  
 4-(4-Fluorphenyl)-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)-5-(2-[cyclopropylmethyl]amino-4-pyridinyl)thiazol und  
 4-(4-Fluorphenyl)-2-(4-NH-piperidin-1-yl)-5-(2-(1-(S)-phenylethyl)amino-4-pyridinyl)thiazol,  
 und Prodrugesterderivaten hiervon, die durch Solvolyse oder Spaltung unter physiologischen Bedingungen in die Verbindung der Formel II' umwandelbar sind und die freie Hydroxylgruppe umfassen, und Säureadditionssalzen hiervon.

### 3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II'



worin  $R_3''$ ,  $R_4''$ ,  $R_{10}$  und Z wie in Anspruch 1 definiert sind und  $X'''$  für -NH- steht, durch Umsetzung der entsprechenden Vorläuferverbindung der Formel III oder III'



mit dem entsprechenden  $R_4''$ -NH<sub>2</sub> Amin umfasst, worin  $R_3''$ ,  $R_4''$  und  $R_{10}$  wie in Anspruch 1 definiert sind und, falls erwünscht, anschließende Umwandlung der erhaltenen Verbindung der Formel II' in eine andere Verbindung der Formel II' oder einen pharmazeutisch annehmbaren und spaltbaren Ester hiervon oder ein Säureadditionssalz hiervon.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 zur Verwendung als Pharmazeutikum.
5. Verbindung nach Anspruch 4 zur Verwendung bei der Prävention, Linderung oder Behandlung einer autoimmunen oder inflammatorischen Erkrankung oder eines solchen Zustands.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 in Assoziation mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6 zur Verwendung als immunsuppressives oder antiinflammatorisches Mittel oder zur Verwendung bei der Prävention, Linderung oder Behandlung einer autoimmunen oder inflammatorischen Erkrankung oder eines solchen Zustands.
8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als immunsuppressives oder antiinflammatorisches Mittel zur Verwendung bei der Prävention, Linderung oder Behandlung einer autoimmunen oder inflammatorischen Erkrankung oder eines solchen Zustands.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen