



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 03 238 T2 2006.09.14

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 471 057 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 03 238.9

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 009 384.3

(96) Europäischer Anmeldetag: 25.04.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 27.10.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 18.01.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 14.09.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 239/42 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

(73) Patentinhaber:

Actimis Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, Calif., US

(74) Vertreter:

Jones, Day und Kollegen, 80538 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:

Wie, Tai, Ly, Nara-shi, Nara-ken, 630-8441, JP;
Koriyama, Yuji, Nara-shi, Nara-ken, 630-0804, JP;
Yoshino, Takashi, Nara-shi, Nara-ken, 631-0833,
JP; Sato, Hiroki, Nara-shi, Nara-ken, 631-0804, JP;
Tanaka, Kazuho, Yamato Koriyama-shi, Nara-ken,
639-1148, JP; Sugimoto, Hiromi, Sorakui-gun,
Kyoto-fu, 619-0232, JP; Manabe, Yoshihisa,
Nara-shi, Nara-ken, 631-0806, JP; Bacon, Kevin,
Kobe-shi, Hyogo-ken, 658-0032, JP; Urbahns,
Klaus, Kobe-shi, Hyogo-ken, 657-0024, JP

(54) Bezeichnung: Pyrimidin-Essigsäure Derivate geeignet zur Behandlung von CRTH2-bedingten Krankheiten

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 eingelebt, 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

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Pyrimidinylessigsäurederivat, welches als aktiver Inhaltsstoff von pharmazeutischen Zusammensetzungen nützlich ist. Das erfindungsgemäße Pyrimidinylessigsäurederivat weist CRTH2 (G-Protein-gekoppelter Chemoattraktanz-Rezeptor, exprimiert in Th2-Zellen)-antagonistische Aktivität und kann zur Prophylaxe und Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die mit CRTH2-Aktivität zusammenhängen, insbesondere zur Behandlung allergischer Erkrankungen, wie beispielsweise Asthma, allergischer Rhinitis und allergischer Konjunktivitis/Bindehautentzündung; Erkrankungen, die mit Eosinophilen in Verbindung stehen, wie beispielsweise Churg-Strauss-Syndrom und Sinusitis; und Erkrankungen, die mit Basophilen in Verbindung stehen, wie Basophilienleukämie, chronische Urticaria und Basophilienleukozytose bei Menschen und anderen Säugetieren.

Technischer Hintergrund

[0002] CRTH2 ist ein G-Protein-gekoppelter Chemoattraktanz-Rezeptor, der in bzw. auf Th2-Zellen (Nagata et al., J. Immunol., 162, 1278–1286, 1999), Eosinophilen und Basophilen (Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255–261, 2001) exprimiert wird.

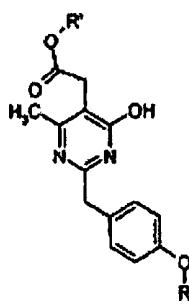
[0003] Th2-Polarisierung wurde bei allergischen Erkrankungen beobachtet, wie beispielsweise Asthma, allergischer Rhinitis, atopischer Dermatitis und allergischer Konjunktivitis (Romagnani S. Immunology Today, 18, 263–266, 1997; Hammad H. et al., Blood, 98, 1135–1141, 2001). Th2-Zellen regulieren allergische Erkrankungen, indem sie Th2-Cytokine produzieren, wie beispielsweise IL-4, IL-5 und IL-13 (Oriss et al., J. Immunol., 162, 1999–2007, 1999; Viola et al., Blood, 91, 2223–2230, 1998; Webb et al., J. Immunol., 165, 108–113, 2000; Dumont F. J. Exp. Opin. Ther. Pat., 12, 341–367, 2002). Diese Th2-Cytokine induzieren direkt oder indirekt Migration, Aktivierung, Priming und verlängerte Überlebensdauer von Effektorzellen wie Eosinophilen und Basophilen bei allergischen Erkrankungen (Sanz et al., J. Immunol., 160, 5637–5645, 1998; Pope et al., J. Allergy Clin. Immunol., 108, 594–601, 2001; Teran L. M., Clin. Exp. Allergy, 29, 287–290, 1999).

[0004] PGD₂, ein Ligand für CRTH2, wird von Mastzellen und anderen wichtigen Effektorzellen bei allergischen Erkrankungen produziert (Nagata et al., FEBS Lett. 459, 195–199, 1999; Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255–261, 2001). PGD₂ induziert die Migration und Aktivierung von Th2-Zellen, Eosinophilen und Basophilen über CRTH2 (Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255–261, 2001; Gervais et al., J. Allergy Clin. Immunol., 108, 982–988, 2001; Sugimoto et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 305, (1), 347–52, 2003).

[0005] Daher sollten Antagonisten, welche die Bindung von CRTH2 und PGD₂ inhibieren, zur Behandlung allergischer Erkrankungen wie Asthma, allergischer Rhinitis, atopischer Dermatitis und allergischer Konjunktivitis nützlich sein.

[0006] Zusätzlich haben mehrere experimentelle Beweise den Beitrag von Eosinophilen bei Sinusitis aufgezeigt (Hamilos et al., Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol. 15, 443–450, 1996; Fan et al., J. Allergy Clin. Immunol., 106, 551–558, 2000), und ebenso bei Churg-Strauss-Syndrom (Coffin et al., J. Allergy Clin. Immunol., 101, 116–123, 1998; Kurosawa et al., Allergy, 55, 785–787, 2000). Bei den Geweben dieser Patienten können Mastzellen beobachtet werden, die mit Eosinophilen kolokalisieren (Khan et al., J. Allergy Clin. Immunol., 106, 1096–1101, 2000). Es wurde vorgeschlagen, dass PGD₂-Produktion von Mastzellen die Rekrutierung von Eosinophilen induziert. Daher sind CRTH2-Antagonisten auch für die Behandlung von anderen Erkrankungen, die mit Eosinophilen in Verbindung stehen, wie Churg-Strauss-Syndrom und Sinusitis, nützlich. CRTH2-Antagonisten können auch für die Behandlung von einigen Erkrankungen, die mit Basophilen in Verbindung stehen, wie Basophilienleukämie, chronischer Urticaria und Basophilienleukozytose nützlich sein, und zwar aufgrund der hohen Expression von CRTH2 auf bzw. in Basophilen.

[0007] Ordukhanyan, A. A. et al. offenbaren die Synthese von einem Pyrimidinderivat, das durch die allgemeine Formel angegeben ist



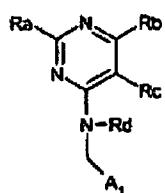
wobei

R = Alkyl

R' = H oder Alkyl

und zwar als Zwischenprodukt für die Herstellung von einem antineoplastischen Mittel (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1979). 13(9), 36–40).

[0008] Die GB2262096 offenbart ein Pyrimidinderivat, das durch die allgemeine Formel angegeben ist:



wobei

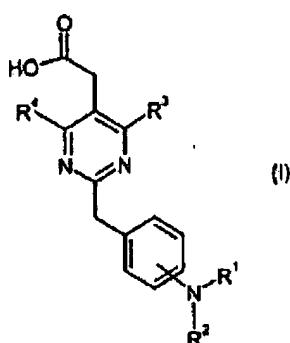
A₁, Ra, Rb, Rc und Rd wie in der Anmeldung definiert sind, und zwar als Angiotensin-II-Antagonist.

[0009] Keine dieser Literaturstellen und auch keine andere Literaturstelle offenbart jedoch Pyrimidinylessigsäurederivate mit einer CRTH2-Antagonistenaktivität.

[0010] Die Entwicklung einer Verbindung, welche wirksame antagonistische CRTH2-Aktivität aufweist und zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen, die mit CRTH2-Aktivität in Verbindung stehen, verwendet werden kann, war wünschenswert.

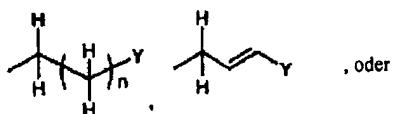
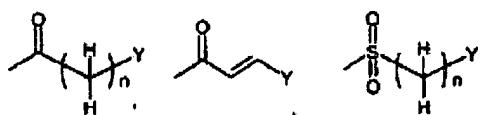
Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Diese Erfindung soll ein Pyrimidinylessigsäurederivat der Formel (I), dessen tautomere oder stereoisomere Form, und Salze desselben bereitstellen:

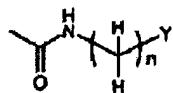


wobei

R¹ bedeutet:



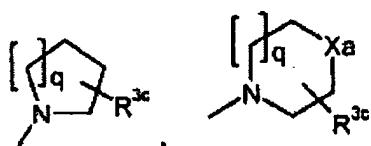
, oder



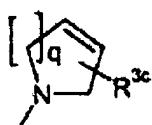
wobei

n eine ganze Zahl von 0 bis 6 bedeutet;

Y Wasserstoff, C₃₋₈-Cycloalkyl, welches optional mit C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, oder C₃₋₈-Cycloalkyl, welches mit Benzol, Aryl oder Heteroaryl anelliert ist, wobei besagtes Aryl und Heteroaryl optional an einer substituierbaren Position mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyan, Halogen, Nitro, Guanidino, Pyrrolyl, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Aminosulfonyl, Phenoxy, Phenyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-Alkylamino), C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoylamino, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkyl, welches optional substituiert ist mit Mono-, Di- oder Trihalogen, C₁₋₆-Alkoxy, welches optional substituiert ist mit Mono-, Di- oder Trihalogen, und C₁₋₆-Alkylothio, welches optional substituiert ist mit Mono-, Di- oder Trihalogen, oder Aryl, welches mit 1,3-Dioxolan anelliert ist, bedeutet;

R² Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet;R³ Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, welches optional substituiert ist mit Mono-, Di- oder Trihalogen,

oder



bedeutet;

q eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet;

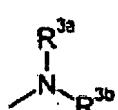
R^{3c} Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy oder C₁₋₆-Alkyl, welches optional substituiert ist mit Hydroxy, Carboxy oder (Phenyl-substituiertem C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl bedeutet;

Xa -O-, -S- oder -N(R^{3d})- bedeutet,

wobei

R^{3d} C₁₋₆-Alkyl bedeutet;

oder



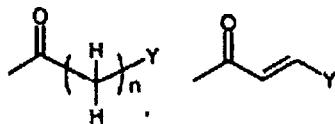
bedeutet;

wobei

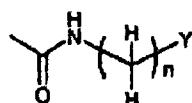
R^{3a} und R^{3b} unabhängig voneinander bedeuten C₃₋₈-Cycloalkyl oder C₁₋₆-Alkyl, welches optional substituiert ist mit Carboxy, C₃₋₈-Cycloalkyl, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Aryl-substituiertes C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl, C₃₋₈-Cycloalkylcarbamoyl, C₃₋₈-Heterocyclocarbonyl, (C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-Alkylamino oder C₁₋₆-Alkoxy; oder

R^4 Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-Amino oder C₁₋₆-Alkyl, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen substituiert ist, bedeutet.

[0012] In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel (I) jene, bei denen:
 R^1 bedeutet



oder



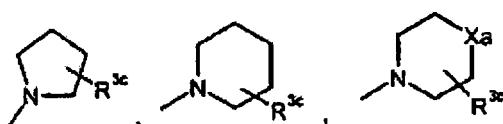
wobei bedeutet:

n eine ganze Zahl von 0 bis 2;

Y C₃₋₈-Cycloalkyl, welches optional mit C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, welches mit Benzol anelliert ist, Aryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und Naphthyl, oder Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Indolyl, Quinolyl, Benzofuranyl, Furanyl und Pyridyl, wobei besagtes Aryl und Heteroaryl optional an einer substituierbaren Position mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyan, Halogen, Nitro, Pyrrolyl, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Aminosulfonyl, Phenoxy, Phenyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl, C₁₋₆-Alkanoylamino, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkyl, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen substituiert ist, C₁₋₆-Alkoxy, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen substituiert ist und C₁₋₆-Alkylthio, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen substituiert ist; oder

R^2 Wasserstoff bedeutet.

[0013] In einer weiteren Ausführungsform sind Verbindungen der Formel (I) jene, bei denen:
 R^3 C₁₋₆-Alkoxy, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen, substituiert ist,



oder



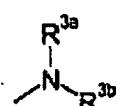
bedeutet,

R^{3c} Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy oder C₁₋₆-Alkyl, welches optional mit Hydroxy, Carboxy oder (Phenyl-substituierem C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl substituiert ist, bedeutet;

Xa -O-, -S- oder -N(R^{3d})- bedeutet,

wobei

R^{3d} C₁₋₆-Alkyl bedeutet oder



bedeutet,

wobei bedeuten:

R^{3a} und R^{3b} unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, welches optional mit Carboxy substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl,

Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl, C₃₋₈-Cycloalkylcarbamoyl, C₃₋₈-Heterocyclocarbonyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆)-Alkylamino oder C₁₋₆-Alkoxy.

[0014] Die bevorzugten Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die Folgenden:

- [4-Methyl-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [2-{4-[(3,4-Dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-4-methyl-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- {4,6-Dichlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]pyrimidin-5-yl}-essigsäure;
- {4-Chlor-6-{methyl[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]amino}-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- {4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- {4-Chlor-6-[[2-(isopropylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- {4-Chlor-6-[[2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- (4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(3-phenylpropanoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
- (4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(2-quinolinylcarbonyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
- [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- {4-Chlor-2-{4-[(4-chlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-6-[[2(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(3,4-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(4-methylbenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- {2-{4-[(1-Benzofuran-2-yl-carbonyl)amino]benzyl}-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- (4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(1H-indol-2-yl-carbonyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
- {4-Chlor-2-{4-[(4-cyanobenzoyl)amino]benzyl}-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
- (4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl-acetyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
- [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-[(3-phenoxyphenyl)acetyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- (4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(2-quinolinylcarbonyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
- [4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(3,4-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(4-chlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- (4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
- [4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-[(dimethylamino)benzoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-[(trifluormethyl)benzoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-(4-[(2E)-3-(4-chlorphenyl)-2-propenoyl]amino)benzyl]-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [2-{4-[(4-Brombenzoyl)amino]benzyl}-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(2,5-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(3,4-difluorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-(4-[(3,5-dichlorbenzoyl)amino]benzyl)-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(3-chlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- (4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(3-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
- [2-(4-[(4-Tert-butylcyclohexyl)carbonyl]amino)benzyl]-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(4-phenoxybenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(4-isopropoxybenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-6-(1-pyrrolidinyl)-2-(4-[(4-(1H-pyrrol-1-yl)benzoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(4-methoxy-3-nitrobenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-{4-[(4-methoxy-3,5-dimethylbenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
- [4-Chlor-2-(4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;

[4-Chlor-2-{4-[(3,4-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-[(2-Cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-{Methyl[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]amino}-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-(Dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-[(2-Cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(4-Chlorbenzoyl)amino]benzyl}-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Dimethylamino)-2-{4-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(3,4-Dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-(Dimethylamino)-2-(4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-(4-[(2E)-3-(4-Chlorphenyl)-2-propenoyl]amino)benzyl]-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-(Dimethylamino)-2-(4-[(4-trifluormethyl)benzoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(4-Brombenzoyl)amino]benzyl}-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[cyclohexyl(methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[isopropyl(methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-(4-morpholinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-piperidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(1H-indol-6-yl-carbonyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-methoxy-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[ethyl(methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-(4-[(4-methylthio)benzoyl]amino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3-Chlor-4-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {2-[4-(Benzoylamino)benzyl]-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-2-{4-[(cyclohexylacetyl)amino]benzyl}-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-[(4-methylphenyl)acetyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(1-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-[(4-phenoxyphenyl)acetyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-[3-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(4-nitrobenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-(4-{4-(Acetylamino)benzoyl}amino)benzyl]-4-chlor-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {2-[4-(Benzoylamino)benzyl]-4-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Dimethylamino)-2-{4-[(2-quinolinylcarbonyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Dimethylamino)-2-{4-[(3-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(3-Chlorbenzoyl)amino]benzyl}-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 N-(5-(Carboxymethyl)-6-chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-4-pyrimidinyl)-N-methylglycin;
 (4-Chlor-6-(diethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 1-{5-(Carboxymethyl)-6-chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-4-pyrimidinyl}-L-prolin;
 {2-{4-[(Anilinocarbonyl)amino]benzyl}-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {2-(4-{[(Benzylamino)carbonyl]amino}benzyl)-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-[(2-phenylethyl)amino]carbonyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-[(2-naphthylamino)carbonyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4,6-Bis(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-(Dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;

[4-(Dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-piperidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure; [4-(Dimethylamino)-6-(4-morpholinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure; und deren tautomere und stereoisomere Form, und deren Salze.

[0015] Die Pyrimidinylessigsäurederivate der Formel (I) zeigen exzellente CRTH2-antagonistische Aktivität. Sie sind daher zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen, die mit CRTH2-Aktivität in Verbindung stehen, besonders geeignet.

[0016] Genauer gesagt sind die Pyrimidinylessigsäurederivate der Formel (I) bei der Behandlung oder Prävention von allergischen Erkrankungen wie Asthma, allergischer Rhinitis, atopischer Dermatitis und allergischer Konjunktivitis wirksam.

[0017] Verbindungen der Formel (I) sind auch bei der Behandlung oder Prävention von Erkrankungen wie dem Churg-Strauss-Syndrom, Sinusitis, Basophilenleukämie, chronischer Urticaria und Basophilenleukozytose nützlich, da solche Erkrankungen ebenfalls mit CRTH2-Aktivität in Verbindung stehen.

[0018] Weiterhin stellt die vorliegende Erfindung ein Medikament bereit, welches eine der Verbindungen, die oben beschrieben sind, und wahlweise pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe umfasst.

[0019] Alkyl per se und „alk“ und „alkyl“ in Alkoxy, Alkanoyl, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl, Alkylsulfonylamino, Alkoxy carbonyl, Alkoxy carbonylamino und Alkanoylamino beziehen sich auf ein lineares oder verzweigtes Alkylradikal mit im Allgemeinen 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielsweise und bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl, Tsopropyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl.

[0020] Alkoxy bezieht sich beispielhafterweise und bevorzugt auf Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

[0021] Alkanoyl bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Acetyl und Propanoyl.

[0022] Alkylamino bezieht sich auf ein Alkylaminoradikal mit ein oder zwei (unabhängig ausgewählte) Alkyl-Substituenten, beispielhaft und bevorzugt auf Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

[0023] Alkylaminocarbonyl oder Alkylcarbamoyl beziehen sich auf ein Alkylaminocarbonylradikal mit ein oder zwei (unabhängig ausgewählten) Alkyl-Substituenten, beispielhaft und bevorzugt Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Diethylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-methylaminocarbonyl, N-Methyl-N-n-propylaminocarbonyl, N-Isopropyl-N-n-propylaminocarbonyl, N-t-Butyl-N-methylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-n-pentylaminocarbonyl und N-n-Hexyl-N-methylaminocarbonyl.

[0024] Alkylaminosulfonyl bezieht sich auf ein Alkylaminosulfonylradikal mit ein oder zwei (unabhängig ausgewählten) Alkyl-Substituenten, beispielhaft und bevorzugt Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, tert-Butylaminosulfonyl, n-Pentylaminosulfonyl, n-Hexylaminosulfonyl, N,N-Dimethylaminosulfonyl, N,N-Diethylaminosulfonyl, N-Ethyl-N-Methylaminosulfonyl, N-Methyl-N-n-propylaminosulfonyl, N-Isopropyl-N-n-propylaminosulfonyl, N-t-Butyl-N-methylaminosulfonyl, N-Ethyl-N-n-pentylaminosulfonyl und N-n-Hexyl-N-methylaminosulfonyl.

[0025] Alkylsulfonylamino bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, N-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert-Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

[0026] Alkoxy carbonyl bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propanoylcarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, n-Pentoxy carbonyl und n-Hexaoxycarbonyl. Alkoxy carbonylamino bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propanoylcarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino, tert-Butoxycarbonylamino, n-Pentoxy carbonylamino und n-Hexaoxycarbonylamino.

[0027] Alkanoylamino bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Acetylamino und Ethylcarbonylamino.

[0028] Cycloalkyl an sich und bei Cycloalkylamino und bei Cycloalkylcarbonyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe mit im Allgemeinen 3 bis 8 und bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und bevorzugt auf Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0029] Cycloalkylamino bezieht sich auf ein Cycloalkylaminoradikal mit ein oder zwei (unabhängig ausgewählten) Cycloalkyl-Substituenten, beispielhaft und bevorzugt auf Cyclopropylamino, Cyclobutylamino, Cyclopentylamino, Cyclohexylamino und Cycloheptylamino.

[0030] Cycloalkylcarbonyl bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylcarbonyl und Cycloheptylcarbonyl.

[0031] Aryl per se und in Arylamino und Arylcarbonyl bezieht sich auf ein mono- bis trizyklisches aromatisches carbozyklisches Radikal mit im Allgemeinen 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und bevorzugt auf Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

[0032] Arylamino bezieht sich auf ein Arylaminoradikal mit ein oder zwei (unabhängig ausgewählten) Aryl-Substituenten, beispielhaft und bevorzugt auf Phenylamino, Diphenylamino und Naphthylamino.

[0033] Arylcarbonyl bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Phenylcarbonyl und Naphthylcarbonyl.

[0034] Heteroaryl per se und bei Heteroarylamino und Heteroarylcarbonyl bezieht sich auf ein aromatisches mono- oder bipyklistches Radikal mit im Allgemeinen 5 bis 10 und bevorzugt 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 5 und bevorzugt bis zu 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus S, O und N, beispielhaft und bevorzugt auf Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzfuranyl, Benzthiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

[0035] Heteroarylamino bezieht sich auf ein Heteroarylaminoradikal mit ein oder zwei (unabhängig ausgewählten) Heteroaryl-Substituenten, beispielhaft und bevorzugt auf Thienylamino, Furylamino, Pyrrolylamino, Thiazolylamino, Oxazolylamino, Pyridylamino, Pyrimidylamino, Pyridazinylamino, Indolylamino, Indazolylamino, Imidazolylamino, Benzfuranylamino, Benzthiophenylamino, Chinolinylamino, Isochinolinylamino.

[0036] Heteroarylcarbonyl bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Thienylcarbonyl, Furylcarbonyl, Pyrrolylcarbonyl, Thiazolylcarbonyl, Oxazolylcarbonyl, Imidazolylcarbonyl, Pyridylcarbonyl, Pyrimidylcarbonyl, Pyridazinylcarbonyl, Indolylcarbonyl, Indazolylcarbonyl, Benzfuranylcarbonyl, Benzthiophenylcarbonyl, Chinolinylcarbonyl, Isochinolinylcarbonyl.

[0037] Heterocyclyl bezieht sich per se und bei Heterocyclocarbonyl auf ein mono- oder polyzyklisches, bevorzugt mono- oder bipyklistches, nicht-aromatisches heterozyklisches Radikal mit im Allgemeinen 4 bis 10 und bevorzugt 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3 und bevorzugt bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O, S, SO und SO₂. Die Heterocyclyl-Radikale können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Der Vorzug wird 5- bis 8-gliedrigen monozyklischen gesättigten Heterocyclyl-Radikalen mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, N und S gegeben, wie beispielsweise und bevorzugt Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazopinyl.

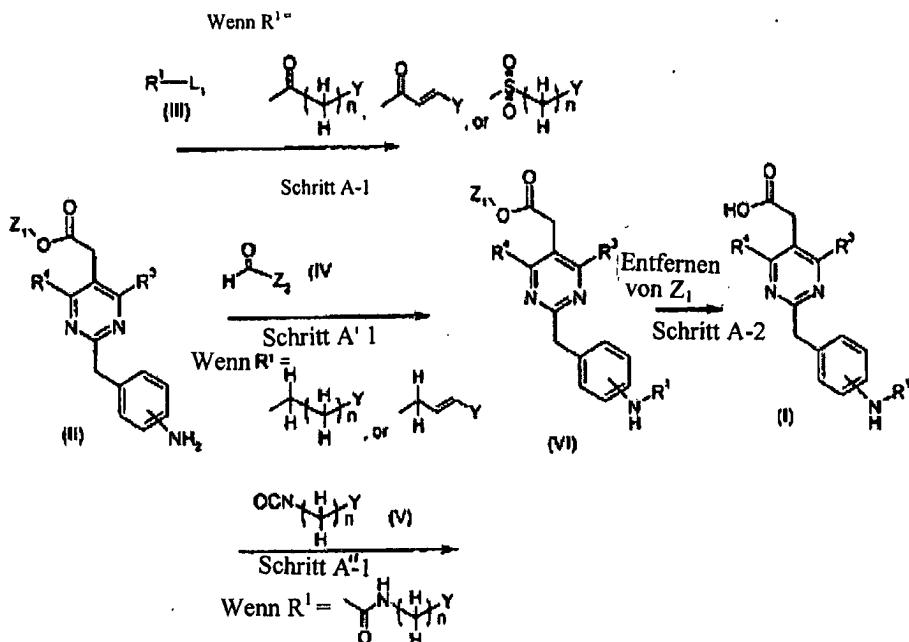
[0038] Heterocyclylcarbonyl bezieht sich beispielhaft und bevorzugt auf Tetrahydrofuran-2-carbonyl, Pyrrolidin-2-carbonyl, Pyrrolidin-3-carbonyl, Pyrrolincarbonyl, Piperidincarbonyl, Morpholincarbonyl, Perhydroazopincarbonyl.

Ausführungsformen der Erfindung

[0039] Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung können, ohne sie diesbezüglich einzuschränken, hergestellt werden, indem verschiedene bekannte Verfahren kombiniert werden. In einigen Ausführungsformen sind ein Substituent oder mehrere Substituenten, wie beispielsweise eine Aminogruppe, Carboxylgruppe und Hydroxylgruppe der Verbindungen, die als Ausgangsmaterialien oder Zwischenprodukte verwendet werden, vorteilhafterweise mittels einer Schutzgruppe geschützt, welche dem Fachmann bekannt ist. Beispiele der Schutzgruppen sind in „Protective Groups in Organic Synthesis (3. Ausgabe)“ von Greene und Wuts, John Wiley and Sons, New York 1999 beschrieben.

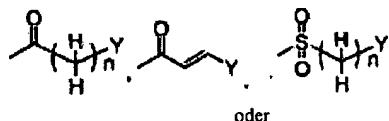
[0040] Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung können, ohne diesbezüglich eine Einschränkung vorzunehmen, mittels der Verfahren [A], [B] oder [C] unten hergestellt werden.

[Verfahren A]

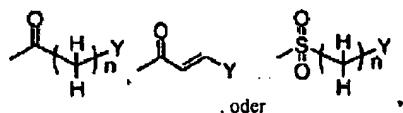


[0041] Verbindungen der Formel [1] (wobei R^1 , R^3 und R^4 dieselben sind, wie sie oben definiert sind) können zum Beispiel mittels der folgenden Verfahren in zwei Schritten hergestellt werden.

[0042] Wenn R^1



ist (wobei n und Y wie oben definiert sind), können Verbindungen der Formel (VI) (wobei R^3 und R^4 wie oben definiert sind und Z_1 ein C_{1-6} Alkyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 3,4-Dimethoxybenzyl ist) mittels der Reaktion der Verbindungen der Formel (II) (wobei R^3 , R^4 und Z_1 wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (III) (wobei R^1



ist, wobei n und Y wie oben definiert sind und L_1 eine Abgangsgruppe darstellt, einschließlich beispielsweise ein Halogenatom wie ein Chlor-, Brom- und Iodatom, ein Azol wie Immidazol und Triazol und Hydroxy) hergestellt werden, wie in Schritt A-1 gezeigt.

[0043] Die Reaktionen können in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, einschließlich beispielsweise halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Dichlormethan, Chloroform und 1,2-Dichlorethan; Ethern wie Diethylether, Isopropylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF) und 1,2 Dimethoxyethan; aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylol; Nitrilen wie Acetonitril, Amiden wie N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid (DMAc) und N-Methylpyrrolidon (NMP); Harnstoff wie 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI); Sulfoxiden wie Dimethylsulfoxid (DMSO); und anderen. Wahlweise können zwei oder mehr der Lösungsmittel aus den oben aufgelisteten ausgewählt werden und gemischt verwendet werden.

[0044] Die Reaktionstemperatur beträgt gewöhnlich ungefähr 0°C bis 180°C und bevorzugt ungefähr 20°C bis 100°C, ist aber nicht darauf eingeschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 48 Stunden und bevorzugt 2 Stunden bis 12 Stunden durchgeführt werden.

[0045] Die Reaktion kann vorteilhafterweise in Anwesenheit einer Base durchgeführt werden, einschließlich beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Pyridin, Triethylamin und N,N-Diisopropylethylamin, Dimethylaminolin, Diethylanilin und anderen.

[0046] In dem Fall, dass L₁ bei Verbindungen der Formel (III) Wasserstoff darstellt (wobei R¹



ist, wobei n und Y wie oben definiert sind), können Verbindungen der Formel (VI) (wobei R³, R⁴ und Z₁ wie oben definiert sind und R¹

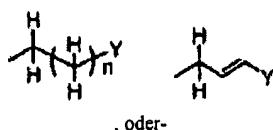


ist, wobei n und Y wie oben definiert sind) hergestellt werden durch die Reaktion der Verbindungen der Formel (II) (wobei R³, R⁴ und Z₁ wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (III), unter Verwendung eines Kopplungsmittels einschließlich, beispielsweise, Carboimiden wie N,N-Dicyclohexylcarbodiimid und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, Benzotriazol-1-yl-oxy-trispyrrolidon-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP), Diphenylphosphorylazid, N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotiazolmonohydrat (HOEt) und ähnliche können als Reaktionsbeschleuniger verwendet werden.

[0047] Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, beispielsweise halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Dichlormethan, Chloroform und 1,2-Dichlorethan; Ethern wie Diethylether, Isopropylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF) und 1,2-Dimethoxyethan; aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylol; Nitrilen wie Acetonitril; Amiden wie N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid (DMAC) und N-Methylpyrrolidon (NMP); Harnstoff wie 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI); Sulfoxiden wie Dimethylsulfoxid (DMSO); und anderen. Wahlweise können zwei oder mehr der oben aufgelisteten Lösungsmittel ausgewählt werden, vermischt und verwendet werden.

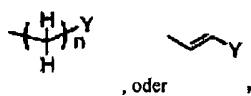
[0048] Die Reaktionstemperatur beträgt gewöhnlich ungefähr 0°C bis 180°C und bevorzugt ungefähr 20°C bis 100°C, aber nicht darauf eingeschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 48 Stunden und bevorzugt 2 Stunden bis 12 Stunden durchgeführt werden.

[0049] Wenn R¹



, oder-

ist (wobei n und Y wie oben definiert sind), können Verbindungen der Formel (VI) (wobei R³, R⁴ und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden durch Reaktion der Verbindungen der Formel (II) (wobei R³, R⁴ und Z₁ wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (IV) (bei welcher Z₂



, oder ,

ist, wobei n und Y wie oben definiert sind), und zwar unter Verwendung eines Reduktionsmittels wie Natriumtriacetoxyborhydrid, wie in Schritt A'-1 gezeigt.

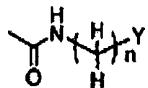
[0050] Die Reaktion kann vorteilhafterweise in Anwesenheit einer Lewis-Säure wie beispielsweise Essigsäure oder Salzsäure durchgeführt werden, oder unter Anwesenheit eines Dehydratisierungsmittels wie Molekularsieben.

[0051] Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, einschließlich beispielsweise halogenierten Kohlenwasserstoffen wie 1,2-Dichlorethan; Ethern wie Diethylether, Isopropylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF) und 1,2-Dimethoxyethan; aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylol; und anderen. Wahlweise können zwei oder mehr der Lösungsmittel aus den oben aufgelisteten ausgewählt

werden, vermischt und verwendet werden.

[0052] Die Reaktionstemperatur beträgt gewöhnlich ungefähr 0°C bis 180°C und bevorzugt ungefähr 20°C bis 100°C, ist aber nicht darauf eingeschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 48 Stunden und bevorzugt 2 Stunden bis 12 Stunden durchgeführt werden.

[0053] Wenn R¹



ist, (wobei n und Y wie oben definiert sind), können Verbindungen der Formel (VI) (wobei R³, R⁴ und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden durch die Reaktion von Verbindungen der Formel (II) (wobei R³, R⁴ und Z₁ wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (V) (wobei n und Y wie oben definiert sind), wie in Schritt A"-1 gezeigt.

[0054] Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, einschließlich zum Beispiel halogenierter Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform und 1,2-Dichlorethan; Ether wie Diethylether, Isopropylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF) und 1,2-Dimethoxyethan; aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylol; Nitrilen wie Acetonitril; Amiden wie N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid (DMAC) und N-Methylpyrrolidon (NMP); Harnstoff wie 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI); Sulfoxiden wie Dimethylsulfoxid (DMSO); und anderen. Wahlweise können zwei oder mehr der Lösungsmittel aus den oben aufgelisteten ausgewählt werden, vermischt werden und verwendet werden.

[0055] Die Reaktionstemperatur beträgt für gewöhnlich ungefähr 0°C bis 180°C und bevorzugt ungefähr 20°C bis 100°C, ist aber nicht darauf beschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 48 Stunden und bevorzugt 2 Stunden bis 12 Stunden durchgeführt werden.

[0056] In Schritt A-2 können Verbindungen der Formel (I) (wobei R¹, R³ und R⁴ wie oben definiert sind) durch Entfernen der Schutzgruppe Z₁ von Verbindungen der Formel (VI) (wobei R¹, R³, R⁴ und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden.

[0057] Das Entfernen der Schutzgruppe Z₁ kann unter Verwendung einer Base durchgeführt werden, einschließlich beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid und Kaliumhydroxyd, oder einer Säure, einschließlich beispielsweise HCl, HBr, Trifluoressigsäure und BBr₃. Das Entschützen kann auch durch Entschützen unter Verwendung eines Katalysators, einschließlich beispielsweise Palladium auf Kohle und Palladiumhydroxid, wobei Z₁ Benzol, 4-Methoxybenzyl oder 3,4-Dimethoxybenzyl ist, durchgeführt werden. Das Entschützen kann auch unter Verwendung eines Mittels wie Cerammoniumnitrat (CAN) oder 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-Benzchinon (DDQ) durchgeführt werden, wenn Z₁ 4-Methoxybenzyl oder 3,4-Dimethoxybenzyl ist.

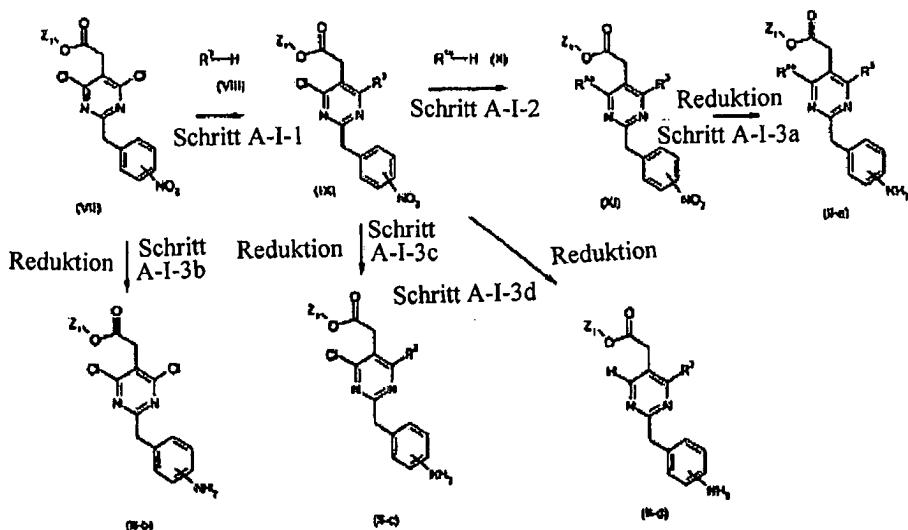
[0058] Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, einschließlich beispielsweise halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Dichlormethan, Chloroform und 1,2-Dichlorethan; Ethern wie Diethylether, Isopropylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF) und 1,2-Dimethoxyethan; aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylol; Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMAC), 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI), N-Methylpyrrolidinon (NMP), Sulfoxiden wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Alkoholen wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, Isopropanol und tert-Butanol, Wasser und anderen. Wahlweise können zwei oder mehr der Lösungsmittel aus den oben aufgelisteten ausgewählt werden, gemischt werden und verwendet werden.

[0059] Die Reaktionstemperatur beträgt üblicherweise ungefähr 0°C bis 200°C und bevorzugt ungefähr 20°C bis 100°C, ist aber nicht darauf eingeschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 48 Stunden und bevorzugt 2 Stunden bis 12 Stunden durchgeführt werden.

[0060] Verbindungen der Formeln (III), (IV) und (V) sind kommerziell erhältlich oder können mittels herkömmlicher Verfahren synthetisiert werden.

Herstellung von Ausgangsverbindungen

Verfahren A-1



[0061] Verbindungen der Formel (II-a) (wobei R^3 und Z_1 wie oben definiert sind und R^{4a} C_{1-6} -Alkoxy oder $\text{Di}(C_{1-6}\text{-alkyl})\text{amino}$ ist) können zum Beispiel mittels der folgenden Verfahren hergestellt werden.

[0062] In Schritt A-I-1 werden Verbindungen der Formel (VII) (wobei Z_1 wie oben definiert ist) mit Verbindungen der Formel (VIII) (wobei R^3 wie oben definiert ist) zur Reaktion gebracht, unter Erhalt von Verbindungen der Formel (IX) (wobei R^3 und Z_1 wie oben definiert sind).

[0063] Die Reaktion kann ohne Lösungsmittel durchgeführt werden oder in einem Lösungsmittel einschließlich beispielsweise Ethern wie Diethylether, Isopropylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF) und 1,2-Dimethoxyethan; aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylool; Nitrilen wie Acetonitril; Amiden wie N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid (DMAc) und N-Methylpyrrolidon (NMP); Harnstoff wie 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI); Sulfoxiden wie Dimethylsulfoxid (DMSO); und anderen. Wahlweise können zwei oder mehr der Lösungsmittel aus den oben aufgelisteten ausgewählt, vermischt und verwendet werden.

[0064] Die Reaktionstemperatur kann wahlweise eingestellt werden, abhängig von den Verbindungen, die zur Reaktion gebracht werden sollen. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich bei ungefähr 20°C bis 120°C, ist aber nicht darauf eingeschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 60 Stunden und bevorzugt 1 Stunden bis 48 Stunden durchgeführt werden.

[0065] Die Reaktion kann vorteilhafterweise in Anwesenheit einer Base durchgeführt werden, einschließlich beispielsweise organischen Aminen wie Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin, Dimethylanilin, Diethylanilin und anderen.

[0066] Verbindungen der Formel (XI) (wobei R^3 und Z_1 wie oben definiert sind und R^{4a} C_{1-6} -Alkoxy oder $\text{Di}(C_{1-6}\text{-alkyl})\text{amino}$ ist) können durch Reaktion der Verbindungen der Formel (IX) (wobei R^3 und Z_1 dieselben sind wie oben definiert) mit Verbindungen der Formel (X) (wobei R^{4a} C_{1-6} -Alkoxy oder $\text{Di}(C_{1-6}\text{-alkyl})\text{amino}$ ist) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-I-1 für die Herstellung der Verbindungen der Formel (IX) beschrieben, wie in Schritt A-I-2 gezeigt.

[0067] In Schritt A-I-3a können Verbindungen der Formel (II-a) (wobei R^3 , R^{4a} und Z_1 wie oben definiert sind) durch Reduktion der Nitrogruppe von Verbindungen der Formel (XI) (wobei R^3 , R^{4a} und Z_1 wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar unter Verwendung eines Mittels einschließlich beispielsweise Metallen wie Zink und Eisen in Anwesenheit von Säure einschließlich beispielsweise Salzsäure und Essigsäure und Zinnchlorid, oder durch Hydrieren unter Verwendung eines Katalysators einschließlich beispielsweise Palladium auf Kohle und Platin auf Kohle.

[0068] Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden einschließlich beispielsweise Ethern wie Diethylether, Isopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran (THF) und 1,2-Dimethoxyethan, aromatischen Koh-

lenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylol, Alkoholen wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, Isopropanol und tert-Butanol, Wasser und anderen.

[0069] Die Reaktionstemperatur kann wahlweise abhängig von den Verbindungen, die zur Reaktion gebracht werden sollen, eingestellt werden. Die Reaktionstemperatur beträgt für gewöhnlich ungefähr 20°C bis 120°C, ist aber nicht darauf beschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 24 Stunden und bevorzugt 1 bis 12 Stunden durchgeführt werden.

[0070] In Schritt A-I-3b können Verbindungen der Formel (II-b) (wobei Z₁ wie oben definiert ist) hergestellt werden, indem die Nitrogruppe von Verbindungen der Formel (VII) (wobei Z₁ wie oben definiert ist) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-I-3a für die Herstellung von Verbindungen der Formel (II-a) beschrieben.

[0071] In Schritt A-I-3c können Verbindungen der Formel (II-c) (wobei R³ und Z₁ wie oben definiert sind) durch Reduktion der Nitrogruppe von Verbindungen der Formel (IX) (wobei R³ und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-I-3a für die Herstellung von Verbindungen der Formel (II-a) beschrieben.

[0072] In Schritt A-I-3d können Verbindungen der Formel (II-d) (wobei R³ und Z₁ wie oben definiert sind) durch Reduktion der Nitrogruppe und der Chlorgruppe der Verbindungen der Formel (IX) (wobei R³ und Z₁ wie oben definiert sind) durch Hydrieren unter Verwendung eines Katalysators einschließlich beispielsweise Palladium auf Kohle und Platin auf Kohle in Anwesenheit einer Base wie Kaliumacetat hergestellt werden.

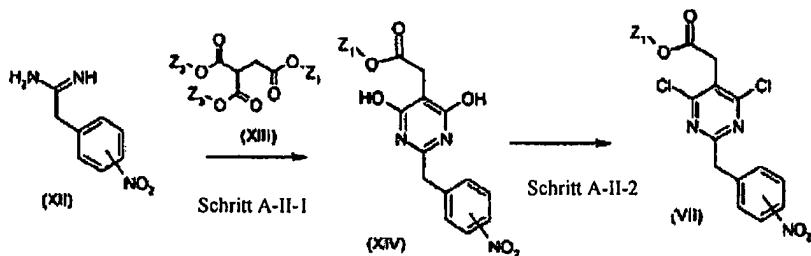
[0073] Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, beispielsweise Ethern wie Diethylether, Isopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran (THF) und 1,2-Dimethoxyethan, aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylol, Alkoholen wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, Isopropanol und tert-Butanol, Wasser und anderen.

[0074] Die Reaktionstemperatur kann wahlweise abhängig von den zur Reaktion zu bringenden Verbindungen eingestellt werden. Die Reaktionstemperatur liegt für gewöhnlich bei ungefähr 20°C bis 120°C, ist aber nicht darauf beschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 24 Stunden und bevorzugt 1 bis 12 Stunden durchgeführt werden.

[0075] Verbindungen der Formeln (VIII) und (X) sind kommerziell erhältlich oder können mittels herkömmlicher Verfahren synthetisiert werden.

Herstellung von Verbindungen der Formel (VII)

Verfahren A-II



[0076] Verbindungen der Formel (VII) (bei denen Z₁ wie oben definiert ist) können beispielsweise mittels der folgenden Verfahren hergestellt werden.

[0077] In Schritt A-II-1 werden Verbindungen der Formel (XII) mit Verbindungen der Formel (XIII) (wobei Z₁ wie oben definiert ist und Z₃ C₁₋₆-Alkyl ist) zur Reaktion gebracht, unter Erhalt von Verbindungen der Formel (XIV) (wobei Z₁ wie oben definiert ist).

[0078] Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, einschließlich beispielsweise Alkoholen wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, Isopropanol und tert-Butanol.

[0079] Die Reaktionstemperatur kann wahlweise abhängig von den zur Reaktion zu bringenden Verbindun-

gen eingestellt werden. Die Reaktionstemperatur liegt für gewöhnlich bei ungefähr 20°C bis 120°C, ist aber nicht darauf beschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 30 Stunden und bevorzugt 1 bis 24 Stunden durchgeführt werden.

[0080] Die Reaktion kann vorteilhafterweise in Anwesenheit einer Base wie Natriummethoxid durchgeführt werden.

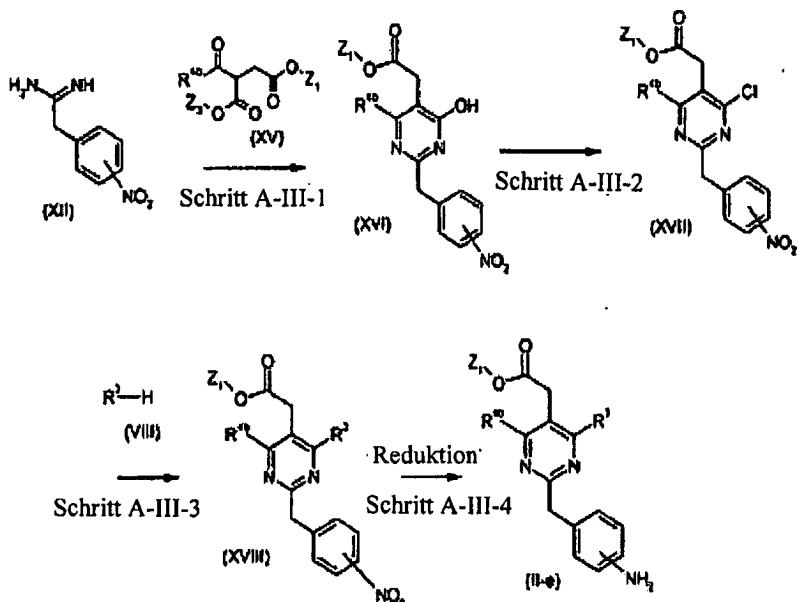
[0081] In Schritt A-II-2 können Verbindungen der Formel (VII) (wobei Z₁ wie oben definiert ist) zum Beispiel durch Reaktion von Verbindungen der Formel (XIV) (wobei Z₁ wie oben definiert ist) mit einem geeigneten Halogenierungsmittel einschließlich beispielsweise POCl₃, PCl₅, und ähnlichen hergestellt werden; die Reaktion kann ohne Lösungsmittel durchgeführt werden oder in einem Lösungsmittel einschließlich beispielsweise halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Dichlormethan, Chloroform und 1,2-Dichlorethan, aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylool, und anderen. Wahlweise können zwei oder mehr der Lösungsmittel aus den oben aufgelisteten ausgewählt werden, vermischt werden und verwendet werden.

[0082] Die Reaktion kann vorteilhafterweise in Anwesenheit einer Base durchgeführt werden, einschließlich beispielsweise Pyridin, Triethylamin und N,N-Diisopropylethylamin, N,N-Dimethylanilin, Diethylanilin und anderen.

[0083] Die Reaktionstemperatur beträgt für gewöhnlich ungefähr 40°C bis 200°C und bevorzugt ungefähr 20°C bis 180°C, ist aber nicht darauf beschränkt. Die Reaktion kann für gewöhnlich über 30 Minuten bis 48 Stunden und bevorzugt 2 Stunden bis 12 Stunden durchgeführt werden.

[0084] Verbindungen der Formeln (XII) und (XIII) sind kommerziell erhältlich oder können mittels herkömmlicher Verfahren synthetisiert werden.

Verfahren A-III



[0085] Verbindungen der Formel (II-e) (wobei R³ und Z₁ wie oben definiert sind und R^{4b} C₁₋₆-Alkyl, wahlweise substituiert durch Mono-, Di- oder Tri-Halogen, ist) können beispielsweise mittels der folgenden Verfahren hergestellt werden.

[0086] In Schritt A-III-1 können Verbindungen der Formel (XVI) (wobei R^{4b} und Z₁ dieselben wie oben definiert sind) durch Reaktion von Verbindungen der Formel (XII) mit Verbindungen der Formel (XV) (wobei R^{4b}, Z₁ und Z₃ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-II-1 für die Herstellung von Verbindungen der Formel (XIV) beschrieben.

[0087] In Schritt A-III-2 können Verbindungen der Formel (XVII) (wobei R^{4b} und Z₁ dieselben sind wie oben definiert) durch Reaktion von Verbindungen der Formel (XVI) (wobei R^{4b} und Z₁ wie oben definiert sind) mit einem geeigneten Halogenierungsmittel auf ähnliche Weise hergestellt werden wie in Schritt A-II-2 zur Herstel-

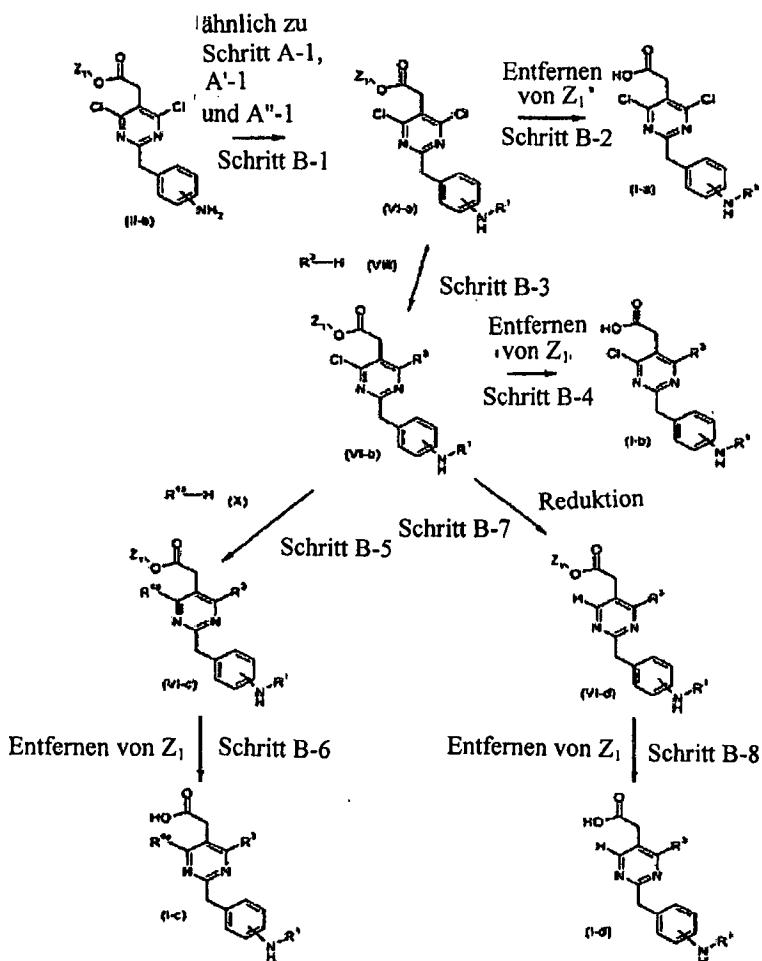
lung von Verbindungen der Formel (VII) beschrieben.

[0088] In Schritt A-III-3 können Verbindungen der Formel (XVIII) (wobei R³, R^{4a} und Z₁ wie oben definiert sind) durch die Reaktion von Verbindungen der Formel (XVII) (wobei R^{4b} und Z₁ wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (VIII) (wobei R³ wie oben definiert ist) auf ähnliche Weise hergestellt werden wie in Schritt A-I-1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IX) beschrieben.

[0089] In Schritt A-III-4 können Verbindungen der Formel (II-e) (wobei R³, R^{4a} und Z₁ wie oben definiert sind) durch Reduktion der Nitrogruppe von Verbindungen der Formel (XVIII) (wobei R³, R^{4a} und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-I-3a für die Herstellung von Verbindungen der Formel (II-a) beschrieben.

[0090] Verbindungen der Formel (XV) sind kommerziell erhältlich oder können durch herkömmliche Verfahren synthetisiert werden.

[Verfahren B]



[0091] Verbindungen der Formel (I-a) (wobei R¹ wie oben definiert ist), der Formel (I-b) (wobei R¹ und R³ wie oben definiert sind), der Formel (I-c) (wobei R¹, R³ und R^{4a} wie oben definiert sind) und der Formel (I-d) (wobei R¹ und R³ wie oben definiert sind) können auch mittels der folgenden Verfahren hergestellt werden.

[0092] In Schritt B-1 können Verbindungen der Formel (VI-a) (wobei R¹ und Z₁ wie oben definiert sind) mittels der Reaktion von Verbindungen der Formel (II-b) (wobei Z₁ wie oben definiert ist) auf ähnliche Weise wie in Schritt A-1, A'-1 und A"-1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VI) beschrieben hergestellt werden.

[0093] In Schritt B-2 können Verbindungen der Formel (I-a) (wobei R¹ wie oben definiert ist) durch Entfernen einer Schutzgruppe Z₁ von Verbindungen der Formel (VI-a) (wobei R¹ und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

[0094] In Schritt B-3 können Verbindungen der Formel (IV-b) (wobei R¹, R³ und Z₁ wie oben definiert sind), durch Reaktion von Verbindungen der Formel (VI-a) (wobei R¹ und Z₁ wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (VIII) (wobei R³ wie oben definiert ist) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-I-1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IX) beschrieben.

[0095] In Schritt B-4 können Verbindungen der Formel (I-b) (wobei R¹ und R³ wie oben definiert sind) durch Entfernen der Schutzgruppe Z₁ von Verbindungen der Formel (VI-b) (wobei R¹, R³ und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

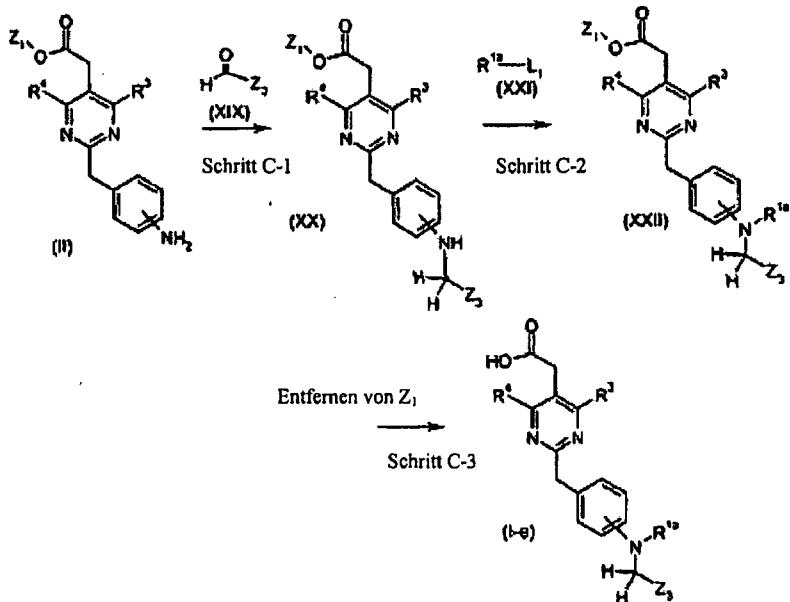
[0096] In Schritt B-5 können Verbindungen der Formel (VI-c) (wobei R¹, R³, R^{4a} und Z₁ wie oben definiert sind) durch Reaktion von Verbindungen der Formel (VI-b) (wobei R¹, R³ und Z₁ wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (X) (wobei R^{4a} wie oben definiert ist) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-I-2 für die Herstellung von Verbindungen der Formel (XI) beschrieben.

[0097] In Schritt B-6 können Verbindungen der Formel (I-c) (wobei R¹, R³ und R^{4a} wie oben definiert sind) durch Entfernen einer Schutzgruppe Z₁ von Verbindungen der Formel (VI-b) (wobei R¹, R³, R^{4a} und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-2 für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

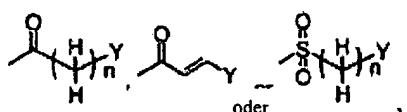
[0098] In Schritt B-7 können Verbindungen der Formel (VI-d) (wobei R¹, R³ und Z₁ wie oben definiert sind) durch Reaktion von Verbindungen der Formel (VI-b) (wobei R¹, R³ und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-I-3d für die Herstellung von Verbindungen der Formel (II-d) beschrieben.

[0099] In Schritt B-8 können Verbindungen der Formel (I-d) (wobei R¹ und R³ wie oben definiert sind) durch Entfernen einer Schutzgruppe Z₁ von Verbindungen der Formel (VI-d) (wobei R¹, R³ und Z₁ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

[Verfahren C]



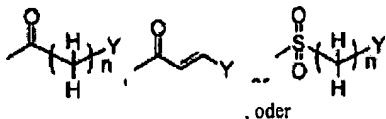
[0100] Verbindungen der Formel (I-e) (wobei R³ und R⁴ wie oben beschrieben sind, R^{1a}



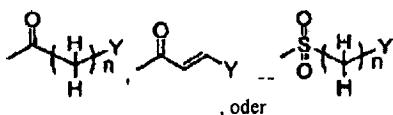
bedeutet, wobei n und Y wie oben definiert sind und Z₃ Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet) können ebenfalls mittels der folgenden Verfahren hergestellt werden.

[0101] In Schritt C-1 können Verbindungen der Formel (XX) (wobei R³, R⁴, Z₁ und Z₃ wie oben definiert sind) durch Reaktion von Verbindungen der Formel (II) (wobei R³, R⁴ und Z₁ wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (XIV) (wobei Z₃ wie oben definiert ist) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A'-1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VI) beschrieben.

[0102] In Schritt C-2 können Verbindungen der Formel (XXII) (wobei R³, R⁴, Z₁ und Z₃ wie oben definiert sind und R^{1a}



bedeutet, wobei n und Y wie oben definiert sind) durch Reaktion von Verbindungen der Formel (XX) (wobei R³, R⁴, Z₁ und Z₃ wie oben definiert sind) mit Verbindungen der Formel (XXI) (wobei R^{1a}



bedeutet, wobei n und Y wie oben definiert sind und L₁ wie oben definiert ist) hergestellt werden, und zwar auf ähnliche Weise wie in Schritt A-1 für die Herstellung von Verbindungen der Formel (VI) beschrieben.

[0103] In Schritt C-3 können Verbindungen der Formel (I-e) (wobei R^{1a}, R³, R⁴ und Z₃ wie oben definiert sind) durch Entfernen einer Schutzgruppe Z₁ von Verbindungen der Formel (XXII) (wobei R^{1a}, R³, R⁴, Z₁ und Z₃ wie oben definiert sind) hergestellt werden, und zwar auf dieselbe Weise wie in Schritt A-2 für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

[0104] Typische Salze der Verbindungen, die durch die Formel (I) wiedergegeben sind, umfassen Salze, die durch Reaktion der Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einer Mineral- oder organischen Säure hergestellt wurden, oder einer organischen oder anorganischen Base. Solche Salze sind als Säureadditions- und Basenadditions-Salze bekannt.

[0105] Säuren zur Bildung von Säureadditionssalzen umfassen anorganische Säuren wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure und ähnliche, ohne Beschränkung auf diese, und organische Säuren wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Oxasäure, p-Bromphenylsulfonsäure, Kohlenwasserstoffsäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Benzoësäure, Essigsäure und ähnliche, ohne Einschränkung auf dieselben.

[0106] Basenadditionssalze umfassen jene, die sich von anorganischen Basen ableiten, wie beispielsweise Ammoniumhydroxid, Alkalimetallhydroxid, Erdalkalimetallhydroxide, Carbonate, Bicarbonate und ähnliche, jedoch ohne Einschränkung auf diese, und organische Basen wie Ethanolamin, Triethylamin, Tris(Hydroxymethyl)aminomethan und ähnliche, ohne Einschränkung auf diese. Beispiele für anorganische Basen umfassen Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat und ähnliche.

[0107] Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Salze können, abhängig von ihren Substituenten, modifiziert sein, um Niederalkylester oder bekannte andere Ester zu bilden; und/oder Hydrate oder andere Solvate. Diese Ester, Hydrate und Solvate sind im Umfang der vorliegenden Erfindung enthalten.

[0108] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in oralen Formen verabreicht werden, wie beispielsweise normalen und enterisch beschichteten Tabletten, Kapseln, Pillen, Pudern, Granulaten, Elixieren, Tinkturen, Lösungen, Suspensionen, Sirupen, festen und flüssigen Aerosolen oder Emulsionen, jedoch ohne Einschränkung auf diese. Sie können auch in parenteralen Formen verabreicht werden, wie beispielsweise intravenös, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär und in ähnlichen Formen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, welche dem Durchschnittsfachmann auf pharmazeutischen Gebiet wohl bekannt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in intranasalen Formen über topische Verwendung von geeigneten intranasalen Transportmitteln oder über transdermale Wege, unter Verwendung von transdermalen Verabreichungssystemen, die dem Fachmann auf dem Gebiet wohl bekannt sind, verabreicht werden.

[0109] Die Dosierungskur unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird vom Durchschnitts-

fachmann ausgewählt, und zwar im Hinblick auf eine Vielfalt von Faktoren, einschließlich Alter, Gewicht, Geschlecht und medizinischem Zustand des Empfängers, der Schwere der zu behandelnden Erkrankung bzw. des zu behandelnden Zustandes, dem Verabreichungsweg, dem Zustand der metabolischen und exkretorischen Funktionen des Empfängers, der verwendeten Dosierungsform, der spezifischen verwendeten Verbindung oder des Salzes von dieser, jedoch nicht darauf beschränkt.

[0110] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden bevorzugt vor der Verabreichung zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch-annehmbaren Hilfsstoffen formuliert. Hilfsstoffe bzw. Exzipientien sind inerte Substanzen wie Trägerstoffe, Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, Süßstoffe, Schmier- bzw. Gleitmittel, So-lubilisatoren, Suspendiermittel, Bindemittel, Tabletten-Zerfalls-Mittel und Kapselmaterialien, jedoch ohne Einschränkung auf diese.

[0111] Noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Formulierung, die eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere pharmazeutisch-annehmbare Hilfsstoffe umfasst, die mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel sind und dem Empfänger nicht schaden. Pharmazeutische Formulierungen der vorliegenden Erfindung werden hergestellt, indem eine therapeutisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch-annehmbaren Hilfsstoffen kombiniert wird. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann der aktive Inhaltsstoff mit einem Verdünnungsmittel vermischt werden, oder von einem Trägerstoff umfasst sein, welcher in Form einer Kapsel, einer Portionspackung, eines Papiers oder in einem anderen Behälter vorliegen kann. Der Trägerstoff kann als Verdünnungsmittel dienen, er kann ein festes, halbfestes oder ein flüssiges Material sein, welches als Vehikel dient, oder er kann in Form von Tabletten, Pillen, Pudern, Lutschtabletten, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen, Salben, die beispielsweise bis zu 10 Gew.-% der aktiven Verbindung enthalten, Hart- und Weich-Gelatinekapseln, Zäpfchen, sterilen injizierbaren Lösungen und steril verpackten Pudern vorliegen.

[0112] Zur oralen Verabreichung kann der aktive Inhaltsstoff mit einem oralen, und nicht-toxischen, pharmazeutisch-annehmbaren Trägerstoff kombiniert sein, wie beispielsweise, jedoch ohne Einschränkung, Lactose, Stärke, Saccharose, Glucose, Natriumcarbonat, Manitol, Sorbitol, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Calciumsulfat, Methylcellulose und ähnlichen, jedoch nicht darauf beschränkt; wahlweise zusammen mit Zerfallsmitteln wie beispielsweise Mais, Stärke, Methylcellulose, Agarbentonit, Xanthan, Alginsäure und ähnlichen; und wahlweise mit Bindemitteln wie beispielsweise, jedoch ohne Einschränkung, Gelatine, natürlichen Zuckern, Betalactose, Maiszucker, natürlichen und synthetischen Gummis, Acacia, Tragacanth, Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglykol, Wachsen und ähnlichen; und wahlweise mit Schmier- bzw. Gleitmitteln, wie beispielsweise, jedoch ohne Einschränkung, Magnesiumstearat, Natriumstearat, Stearsäure, Sodiumoleat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid, Talk und ähnlichen.

[0113] In Pulverformen kann der Trägerstoff ein fein zerteilter Feststoff sein, welcher mit dem fein zerteilten aktiven Inhaltsstoff im Gemisch vorliegt. Der aktive Inhaltsstoff kann mit einem Trägerstoff vermischt sein, welcher in geeigneten Proportionen Bindeeigenschaften aufweist und in eine Form und Größe komprimiert werden, welche bei der Herstellung von Tabletten wünschenswert ist. Die Puder und Tabletten enthalten bevorzugt von ungefähr 1 bis ungefähr 99 Gew.-% des aktiven Inhaltsstoffes, welcher die neue Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung ist. Geeignete feste Trägerstoffe sind Magnesiumcarboxymethylcellulose, niedrig schmelzende Wachse und Kakaobutter.

[0114] Sterile flüssige Formulierungen umfassen Suspensionen, Emulsionen, Sirupe und Elixiere. Der aktive Inhaltsstoff kann gelöst oder suspendiert sein, und zwar in einem pharmazeutisch-annehmbaren Trägerstoff wie steriles Wasser, steriles organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch aus sowohl sterilem Wasser als auch steriles organischen Lösungsmittel.

[0115] Der aktive Inhaltsstoff kann auch in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, beispielsweise wässrigem Propylenglykol, gelöst sein. Andere Zusammensetzung können durch Dispergieren des fein zerteilten aktiven Inhaltsstoffes in wässriger Stärke- oder Natriumcarboxymethylcellulose-Lösung oder in einem geeigneten Öl hergestellt werden.

[0116] Die Formulierung kann in einer Einheitsdosisform vorliegen, welche eine physikalisch einzelne Einheit darstellt, welche eine Einheitsdosis enthält, die zur Verabreichung an einen Menschen oder an andere Säugetiere geeignet ist. Eine Einheitsdosisform kann eine Kapsel oder Tabletten sein, oder eine Anzahl von Kapseln oder Tabletten. Eine „Einheitsdosis“ ist eine vorbestimmte Menge der aktiven Verbindung der vorliegenden Erfindung, die so berechnet ist, dass sie die gewünschte therapeutische Wirkung hervorruft, und zwar in Verbin-

dung mit einem oder mehreren Hilfsstoffen. Die Menge an aktivem Inhaltsstoff in einer Einheitsdosis kann variieren oder von ungefähr 0,1 bis ungefähr 1000 mg oder mehr entsprechend der besonderen Behandlung eingestellt werden.

[0117] Typische orale Dosierungen der Verbindung der vorliegenden Erfindung werden, wenn sie für die angegebenen Wirkungen verwendet werden, in einem Bereich von 1 mg/kg/Tag bis ungefähr 10 mg/kg/Tag liegen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer einzelnen Tagesdosis verabreicht werden, oder die Gesamttdgesdosis kann in aufgeteilten Dosen verabreicht werden, zwei-, drei- oder mehrmals pro Tag. Wenn die Verabreichung über transdermale Formen geschieht, ist die Verabreichung natürlich kontinuierlich.

BEISPIELE

[0118] Die vorliegende Erfindung wird in Form von Beispielen weiter beschrieben, aber diese sollten in keiner Hinsicht so ausgelegt werden, dass sie Maß und Ziel der vorliegenden Erfindung definieren.

[0119] In den untenstehenden Beispielen beziehen sich alle quantitativen Daten, wenn nicht anders angegeben, auf Gewichtsprozentangaben.

[0120] Massenspektren wurden unter Verwendung von Elektrospray (ES)-Ionisierungstechniken (Micro-mass-Plattform LC) erhalten. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Flüssigchromatographie-Massenspektroskopie (LC-MS)-Daten wurden auf einem Micromass-Plattform LC mit Shimadzu Phenomenex ODS-Säule (4,6 mm Φ \times 30 mm) aufgenommen, gespült mit einem Gemisch aus Acetonitril-Wasser (9:1 zu 1:9) bei 1 ml/min Durchflussrate. TLC (Dünnschichtchromatographie) wurde auf einer vorbeschichteten Silicagelplatte (Merck Silicagel 60 F-254) durchgeführt. Silicagel (WAKO-Gel C-200 (75–150 μ m)) wurde für alle säulenchromatographischen Auftrennungen verwendet. Alle Chemikalien lagen mit Reagenzgrad vor und wurden von Sigma-Aldrich, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Great Britain, Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd., Nacalai Tesque, Inc., Watanabe Chemical Ind. Ltd., Maybridge plc, Lancaster Synthesis Ltd., Merck KgaA, Deutschland, Kanto Chemical Co., Ltd. bezogen.

^1H NMR-Spektren wurden unter Verwendung von einem Bruker DRX-300 (300 MHz für ^1H)-Spektrometer oder einem Brucker 500 UltraShiedeTM (500 MHz für ^1H) aufgenommen. Chemische Shifts wurden in parts per million (ppm) mit Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard bei 0 ppm wiedergegeben. Die Kopplungskonstante (J) ist in Hertz wiedergegeben und die Abkürzungen s, d, t, q, m und br beziehen sich auf singlet, doublet, triplet, quartett, multiplett bzw. breit. Die Massenbestimmungen wurden mittels MAT95 (Finnigan MAT) durchgeführt.

[0121] Alle Ausgangsmaterialien sind kommerziell erhältlich oder können mittels Verfahren hergestellt werden, die in der Literatur zitiert sind.

[0122] Die Wirkung der vorliegenden Verbindungen wurde mittels der folgenden Assays und pharmakologischen Tests untersucht.

BEISPIEL 1

[Herstellung einer humanen CRTH2-transfizierten L1.2-Zell-Linie]

[0123] Humane CRTH2-cDNA wurde aus cDNA von humanen Eosinophilen mit genspezifischen Primern, die Restriktionsschnittstellen für die Klonierung in pEAK-Vektor (Edge Bio Systems) enthielten, amplifiziert. Die humane CRTH2-cDNA wurde in den Säugerexpressionsvektor pEAK kloniert. Dieses Expressionsplasmid (40 μ g) wurde in L1.2-Zellen transfiziert, und zwar bei einer Zeldichte von 1×10^7 Zellen/500 μ l, unter Verwendung eines Elektroporationsapparats (Gen Pulser II, BioRad) bei 250 Volt/1000 μ F. Einen Tag nach der Transfektion wurde Puromycin (1 μ g/ml, Sigma) zu den Zellkulturplatten hinzugegeben. Zwei Wochen nach der Transfektion wurden gewachsene Zellen für weiteres Wachstum abgenommen.

[Messung von Ca^{2+} -Mobilisierung in der humanen CRTH2-transfizierten L1.2-Zell-Linie] (Assay 1)

[0124] Ca^{2+} -Ladepuffer wurde hergestellt, indem 5 μ l Fluo-3AM (2 mM in DMSO, Endkonzentration 1 μ M, Molecular Probes) und 10 μ l Pluronic F-127 (Molecular Probes) gemischt wurden und die daraus hervorgehende Mischung in 10 ml Ca^{2+} -Assaypuffer (20 mM HEPES pH-Wert 7,6, 0,1% BSA, 1 mM Probenecid, Hanks'sche Lösung) verdünnt wird. Die CRTH2-transfizierten Zellen, welche in Beispiel 1 hergestellt wurden, wurden mit PBS gewaschen, in Ca^{2+} -Ladepuffer bei 1×10^7 Zellen/ml resuspendiert, und für 60 min bei Raumtemperatur

inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Zellen gewaschen und in Ca^{2+} -Assaypuffer resuspendiert, dann auf Platten mit 96 Vertiefungen und transparenten Böden (# 3631, Costar) bei 2×10^5 Zellen/Vertiefung verteilt. Zellen wurden mit verschiedenen Konzentrationen an Testverbindungen für 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die emittierte 480 nm Fluoreszenz wurde auf FDSS6000, einem Ca^{2+} -Messapparat (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) gemessen. Die transfizierten Zellen zeigten PGD₂-induzierte Ca^{2+} -Mobilisierung auf konzentrationsabhängige Weise.

[Humaner CRTH2-Rezeptorbindungsassay] (Assay 2)

[0125] CRTH2-transfizierte Zellen wurden einmal mit PBS gewaschen und in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCl, pH-Wert 7,4, 40 mM MgCl₂, 0,1% BSA, 0,1% NaN₃) resuspendiert. 100 µl Zellsuspension (2×10^5 Zellen), [³H]-markiertes PGD₂, und verschiedene Konzentrationen an Testverbindungen wurden dann in Polypropylenplatten mit 96 Vertiefungen und U-Böden gemischt und für 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, um das Auftreten einer Bindung zu ermöglichen. Nach der Inkubation wurde die Zellsuspension auf Filterplatten (# MAFB, Millipore) transferiert und dreimal mit Bindungspuffer gewaschen. Zur Filtrationsplatte wurde Szintillationsmittel gegeben, und Radioaktivität, die auf dem Filter erhalten blieb, wurde mittels eines TopCount (Packard), einem Szintillationszähler, gemessen. Nicht-spezifische Bindung wurde durch Inkubieren der Zellsuspension und [³H]-markiertem PGD₂ in Anwesenheit von 1 µM unmarkiertem PGD₂ bestimmt. Puromycin-resistente L1.2-Transfektanden zeigten mit hoher Affinität ($K_D = 6,3$ mM) eine Bindung an [³H]-markiertes PGD₂.

[Migrationsassay von humanen Eosinophilen] (Assay 3)

[0126] Humane polymorphe kernige Zellen wurden aus heparinisiertem venösem Blut von gesunden Spendern isoliert, indem das Blut als Lage auf Mono-Poly-Resolving-Medium (ICN Biomedicals, Co. Ltd.) aufgebracht wurde und bei Raumtemperatur bei $400 \times g$ für 30 Minuten zentrifugiert wurde. Nach der Zentrifugation wurden Eosinophile aus der unteren Lage der polymorphe kernigen Zellen durch CD16-negative Selektion unter Verwendung von anti-CD16-konjuguierten Magnetkugelchen (Miltenyi Biotech GmbH) aufgereinigt.

[0127] Humane Eosinophile wurden mit PBS gewaschen und in Chemotaxis-Puffer (20 mM HEPES, pH-Wert 7,6, 0,1% BSA, Hanks'sche Lösung) mit 6×10^6 Zellen/ml resuspendiert. 50 µl der Zellsuspension (3×10^5 Zellen/Vertiefung) wurden dann auf die obere Kammer verteilt und 30 µl Ligandenlösung (PGD₂, 1 nM, Endkonzentration) wurden zur unteren Kammer einer Chemotaxiskammer mit 96 Vertiefungen (Durchmesser = 5 µl, # 106-5, Neuro Probe) hinzu gegeben. Die Zellen wurden mit verschiedenen Konzentrationen Testverbindung bei 37°C über 10 Minuten vorinkubiert. Dann wurde das Auftreten von Chemotaxis in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C, 5% CO₂ über 2 Stunden erlaubt. Die Anzahl an Zellen, die in die untere Kammer gewandert war, wurde mittels FACSscan (Becton-Dickinson) gezählt.

[Migrationsassay humaner CD4⁺-T-Zellen] (Assay 4)

[0128] Humane mononukleare Zellen wurden aus heparinisiertem venösen Blut gesunder Spender isoliert, indem das Blut auf Mono-Poly-Resolving-Medium (ICN Biomedicals, Co. Ltd.) als Lage aufgebracht wurde und bei $400 \times g$ für 30 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert wurde. Nach der Zentrifugation wurden CD4⁺-T-Lymphozyten von den mononuklearen Zellen aufgereinigt, indem ein CD4⁺-T-Zell-Isolationskit (Miltenyi Biotec GmbH) verwendet wurde.

[0129] Humane CD4⁺-T-Lymphozyten wurden mit PBS gewaschen und in Chemotaxis-Puffer (20 mM HEPES, pH-Wert 7,6, 0,1% BSA, Hanks'sche Lösung) bei 6×10^6 Zellen/ml resuspendiert. Fünfzig µl der Zellsuspension (3×10^5 Zellen/Vertiefung) wurden dann in die obere Kammer verteilt und 30 µl Ligandenlösung (PGD₂, 10 nM, Endkonzentration) wurde zur unteren Kammer einer Chemotaxiskammer mit 96 Vertiefungen gegeben (Durchmesser = 3 mm, # 106-3, Neuro Probe). Zellen wurden mit verschiedenen Konzentrationen Testverbindung bei 37°C über 10 Minuten vorinkubiert. Dann wurde das Auftreten von Chemotaxis in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C, 5% CO₂ über 4 Stunden erlaubt. Die Anzahl an Zellen, die in die untere Kammer gewandert war, wurde mittels FACSscan (Becton-Dickinson) gezählt.

[0130] Die Assayergebnisse aus Assay 1 sind in den Beispielen und Tabellen der unten stehenden Beispiele gezeigt. Die Daten entsprechen den Verbindungen wie sie mittels Festphasensynthese erhalten wurden, und daher einem Reinheitsspiegel von ungefähr 40 bis 90%. Aus praktischen Gründen sind die Verbindungen in vier Aktivitätsklassen wie folgt eingeteilt:

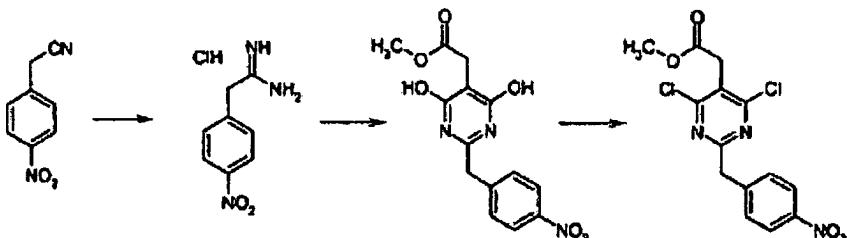
$$\text{IC}_{50} = A (< \text{oder } =) \text{ nM} < B (< \text{oder } =) 0,5 \text{ nM} < C (< \text{oder } =) 1 \text{ nM} < D$$

[0131] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen auch eine exzellente Selektivität, und eine wirkungsvolle Aktivität in den oben beschriebenen Assays 2, 3 und 4.

[0132] z, das beim Schmelzpunkt in dem folgenden Abschnitt verwendet wurde, zeigt den Abbau an. Alle anorganischen Säuren und Basen waren wässrige Lösungen, wenn nicht anders angegeben. Elutionsmittelkonzentrationen sind als %Volumen/Volumen angegeben.

Herstellung von Verbindungen

Methyl[4,6-dichlor-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat

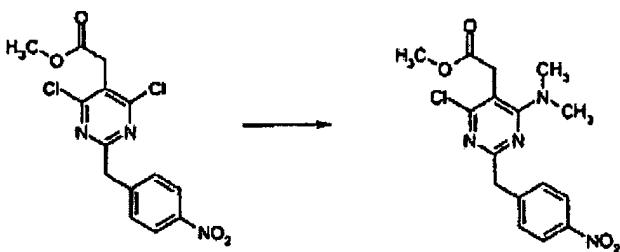


[0133] 4-Nitrophenylacetonitril (81,07 g, 500 mmol) wurde in EtOH (300 ml) suspendiert und es wurde Dioxan (300 ml) hinzu gegeben. Nachdem sich alle Feststoffe gelöst hatten, wurde das Reaktionsgemisch mit trockenem HCl-Gas für 1 Stunde begast und dann bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Et_2O wurde dann hinzu gegeben und die abgetrennten Feststoffe wurden durch Absaugen und Spülen mit Et_2O abgenommen. Dieses Zwischenprodukt wurde in NH_3 -gesättigtem EtOH gelöst und die so erhaltene Lösung wurde für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Lösungsmittel wurde durch Vakuum entfernt, unter Erhalt von 2-(4-Nitrophenyl)ethanimidamidhydrochlorid (73,65 g, 68% Ausbeute), und zwar als weißes Pulver.

[0134] Zu einem Gemisch aus Triethyl-1,1,2-Ethantricarboxylat (3,51 ml, 15,30 mmol) und 2-(4-Nitrophenyl)ethanimidamidhydrochlorid (46,95 g, 217,72 mmol) in wasserfreiem MeOH (300 ml) bei Raumtemperatur wurde NaOMe (3,8,82 g, 718,49 mmol) hinzu gegeben, und die daraus hervorgehende Suspension wurde über 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch auf 0°C abgekühlt, mit 6 N HCl angesäuert, und die abgetrennten Feststoffe durch Absaugen abgenommen und mit kaltem Wasser gespült. Die Trocknung unter starkem Vakuum bei 45°C über 6 Stunden ergab Methyl[4,6-dihydroxy-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (56,48 g, 81% Ausbeute) als blass-weißes Pulver.

[0135] Zu einer Suspension aus Methyl[4,6-dihydroxy-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (4,12 g, 12,89 mmol) in POCl_3 (24 ml) bei Raumtemperatur und unter Argonatmosphäre wurde N,N-Dimethylanilin (8,17 ml, 64,44 mmol) hinzu gegeben, und die daraus hervorgehende undurchsichtige Suspension wurde unter Rückfluss für 16 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde überschüssiges POCl_3 abgedampft und der übrige dunkle Rest wurde in EtOAc gelöst. Diese organische Lage wurde dann schrittweise mit gesättigtem NaHCO_3 , Wasser und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert, und im Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt, das auf diese Weise erhalten wurde, wurde in CH_2Cl_2 gelöst und durch einen kurzen Stöpsel Silicagel geleitet, unter Erhalt von reinem Methyl[4,6-dichlor-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (2,98 g, 65% Ausbeute) als cremefarbenes Pulver.

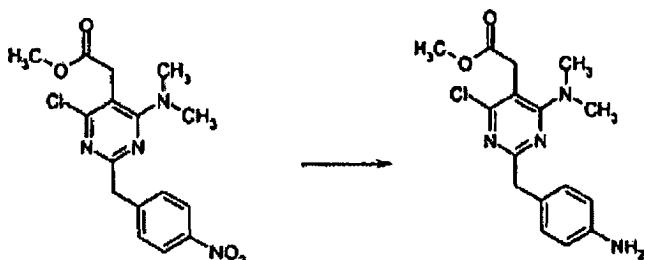
Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat



[0136] Zu einer Lösung aus Methyl[4,6-dichlor-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,5 g, 1,40 mmol) in wasserfreiem DMF (5 ml) bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre wurde N,N-Diisopropylethylamin (0,0,54 ml, 3,09 mmol) und Dimethylaminhydrochlorid (0,126 g, 1,54 mmol) hinzu gegeben. Die daraus hervorgehende Lösung wurde bei 85°C über 16 Stunden gerührt, an diesem Zeitpunkt war das Reaktionsgemisch

aufkonzentriert bis zur Trocknung und der Rest wurde über Silicagel durch Eluieren mit 50% EtOAc in n-Hexan chromatographiert, unter Erhalt von Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,505 g, 99% Ausbeute) als braunes Öl.

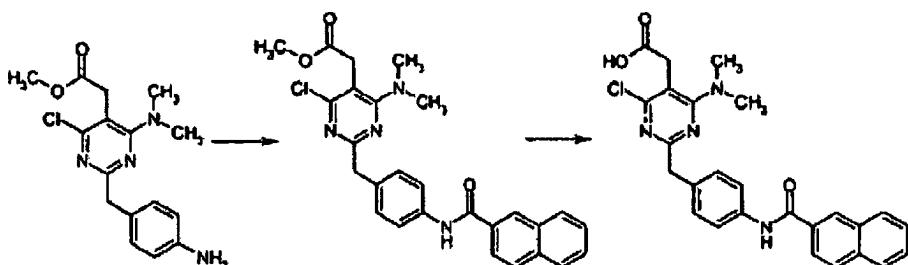
Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat



[0137] Eine Lösung aus Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (1,00 g, 2,74 mmol) in wasserfreiem THF (20 ml) bei Raumtemperatur wurde mit 10% Pd/C (0,100 g) versetzt und die daraus hervorgehende schwarze Suspension wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach 13 Stunden wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert. Die Verdampfung des Filtrats ergab das Rohprodukt als klares Öl, welches durch eine kurze Säule geleitet wurde, mit 40% EtOAc in n-Hexan eluiert, unter Erhalt von Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat (0,876 g, 95% Ausbeute), und zwar als hell-orangefarbenes Öl, welches nach Stehenlassen bei Raumtemperatur langsam fest wurde.

Beispiel 1-1

{4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}essigsäure



[0138] Zu einem Gemisch aus Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat (0,090 g, 0,30 mmol) und PyBOP (0,187 g, 0,36 mmol) in wasserfreiem DMF (1 ml) bei Raumtemperatur wurde 2-Naphthensäure (0,062 g, 0,36 mmol) hinzu gegeben. Das daraus hervorgehende Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über 3 Stunden gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde Wasser hinzu gegeben und die daraus hervorgehende wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden nacheinander mit 0,5 N HCl, gesättigtem NaHCO₃, und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert, und unter Vakuum aufkonzentriert, unter Erhalt von Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat als farbloses Öl.

[0139] Das so erhaltene Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat wurde in THF (1 ml) gelöst und mit 1 N NaOH (0,5 ml) versetzt. Das daraus hervorgehende zweiphasige Gemisch wurde bei Raumtemperatur über 14 Stunden gerührt, zu diesem Zeitpunkt wurde es in Wasser gegossen. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit EtOAc gewaschen und dann mit 1 N HCl angesäuert, und wieder mit EtOAc zurück extrahiert.

[0140] Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert, und unter Vakuum aufkonzentriert. Das rohe Produkt, das so erhalten wurde, wurde in einem minimalen Volumen THF gelöst, dazu wurde n-Hexan gegeben. Das abgetrennte Präzipitat wurde durch Absaugen abgenommen, mit n-Hexan gespült, und unter Vakuum getrocknet, unter Erhalt von {4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}essigsäure (0,038 g, 40% Ausbeute) als weißes Pulver.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 3,05 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,59–7,68 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,00–8,10 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).

Molekulargewicht: 474,95

Massenspektroskopie: 475

Schmelzpunkt: 188 Z °C

Aktivitätsklasse: A

[0141] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1-1 beschrieben wurden die Verbindungen in Beispiel 1-2 bis 1-62, wie sie in Tabelle 1 gezeigt sind, synthetisiert.

Tabelle 1

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
1-2		537,02	536	537	>135 Z	D
1-3		572,07	571	572	177 Z	A
1-4		537,02	536	537	>174 Z	D
1-5		502,02	501	502	>142 Z	D

Bei-spiel-Nr.	Struktur	MW	Ge-naue-Masse	MS	smp (°C)	Aktivitäts-klasse
1-6		500,00	499	500	>146 Z	D
1-7		560,06	559	560	181 Z	A
1-8		600,12	599	600	134 Z	A
1-9		536,04	535	536	>140 Z	B

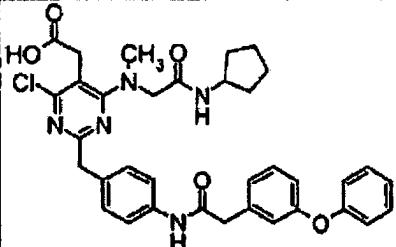
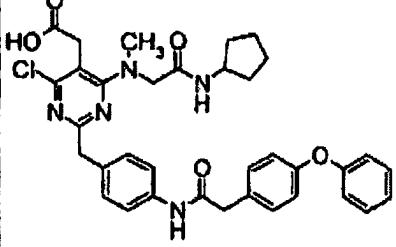
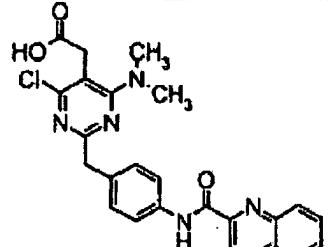
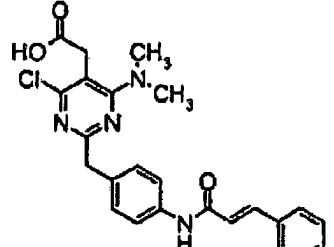
Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
1-10		473,96	473	474	>118 Z	D
1-11		526,00	525	526	>119 Z	C
1-12		530,07	529	530	>100 Z	C
1-13		556,11	555	556	>149 Z	B

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
1-14		564,09	563	564	>139 Z	A
1-15		564,09	563	564	>116 Z	B
1-16		587,08	586	587	137 Z	A
1-17		562,07	561	562	142 Z	A

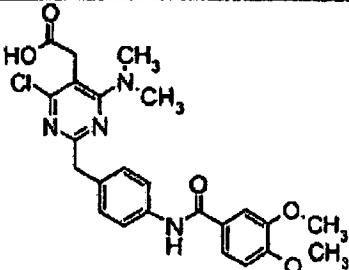
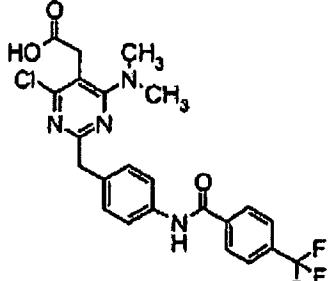
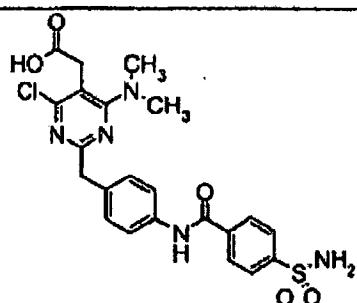
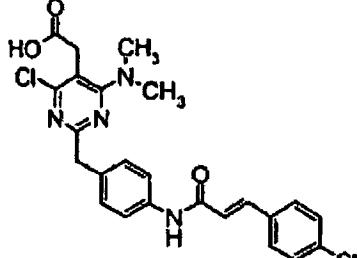
Bei-spiel-Nr.	Struktur	MW	Ge-naue-Masse	MS	smp(°C)	Aktivitäts-klasse
1-18		570,48	569	570	143 Z	A
1-19		604,93	603	604	144 Z	A
1-20		566,06	565	566	104 Z	A
1-21		550,06	549	550	125 Z	A

Bei-spiel-Nr.	Struktur ¹	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Aktivitätsklasse
1-22		586,10	585	586	136 Z	B
1-23		622,15	621,00	622,0	116 Z	D
1-24		626,16	625,00	626,0	124 Z	C
1-25		576,06	575	576	118 Z	A

Bei- spiel Nr.	Struktur	MW	Ge- naue Masse	MS	smp (°C)	Akti- vitäts- klasse
1-26		575,07	574	575	146 Z	A
1-27		561,05	560,00	561,0	101	A
1-28		590,13	589	590	>110 Z	A
1-29		594,07	593	594	>120 Z	C

Bei-spiel Nr.	Struktur ¹	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
1-30		642,16	641	642	>118 Z	A
1-31		642,16	641	642	>123 Z	B
1-32		475,94	475	476	135-142	A
1-33		450,93	450	451	>160 Z	A

Bei-spiel-Nr.	Stuktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Aktivitäts-klasse
1-34		493,78	492	493	>168 Z	A
1-35		459,34	458	459	>168 Z	A
1-36		454,92	454	455	>130 Z	A
1-37		467,96	467	468	>111 Z	A

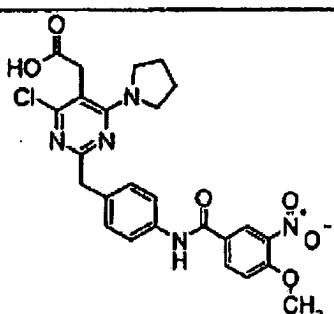
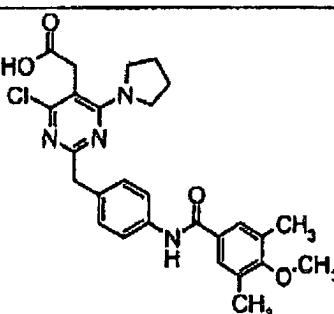
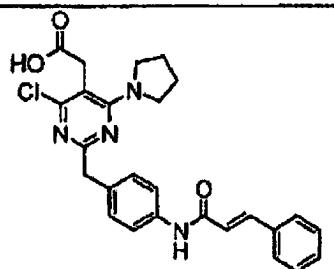
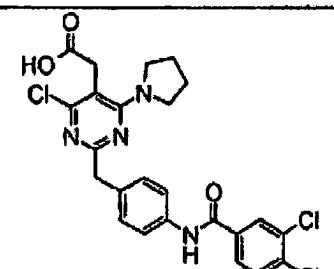
Bei-spiel-Nr.	Stuktur	MW	Ge-naue-Masse	MS	smp-(°C)	Aktivitäts-klasse
1-38		484,94	484	485	>95 Z	B
1-39		492,89	492	493	>150 Z	A
1-40		503,97	503	504	oil	C
1-41		485,37	484	485	117 Z	A

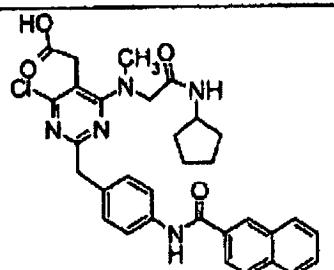
Bei-spiel-Nr.	Struktur	MW	Ge-naue-Masse	MS	smp(°C)	Aktivitäts-klasse
1-42		503,79	503	504	100 Z	A
1-43		493,78	492,00	493,0 0	101 Z	C
1-44		493,78	492	493	96 Z	A
1-45		460,87	460	461	>94 Z	A

Bei-spiel-Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Aktivitäts-klasse
1-46		493,78	492	493	>99 Z	A
1-47		459,34	458	459	>108 Z	A
1-48		454,92	454	455	>75	A
1-49		474,95	474	475	185	B

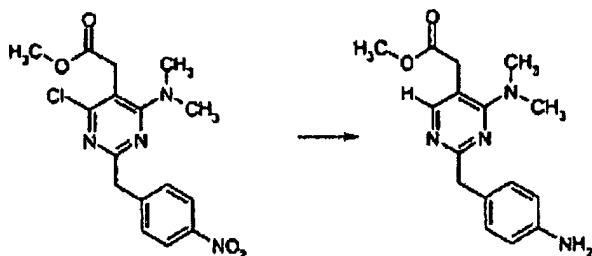
Bei-spiel-Nr.	Stuktur	MW	Ge-naue-Masse	MS	smp-(°C)	Aktivitäts-klasse
1-50		474,95	474	475	295 Z	D
1-51		487,05	486	487	104 Z	A
1-52		507,98	507	508	176	D
1-53		495,93	495	496	134 Z	B

Bei-spiel-Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Aktivitätsklasse
1-54		507,98	507,00	508,0 0	189 Z	B
1-55		543,03	542	543	160	A
1-56		509,01	508	509	156 Z	A
1-57		518,00	515	516	217 Z	A

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
1-58		525,95	525	526	118	A
1-59		509,01	508	509	115 Z	A
1-60		476,97	476	477	120 Z	A
1-61		519,82	518	519	129 Z	A

Bei-spiel	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
1-62		586,10	585	586	>176 Z	A

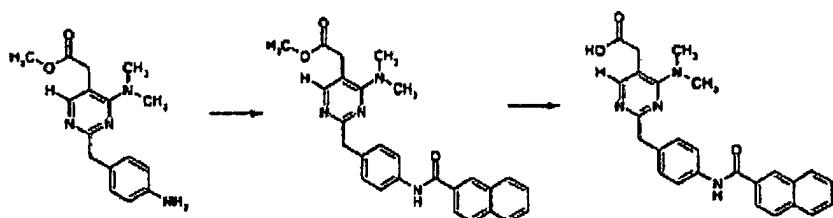
Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat



[0142] Eine Suspension aus Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (3,00 g, 8,22 mmol) und Kaliumacetat (2,42 g, 24,7 mmol) in Methanol (30 ml) wurde mit 10% Pd/C (1,00 g) versetzt. Die daraus hervorgehende schwarze Suspension wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre über 15 Stunden gerührt und dann über Celite filtriert. Der Rest wurde mit Methanol gespült und das Filtrat bis zur Trocknung aufkonzentriert, bevor es zwischen EtOAc und Wasser aufgetrennt wurde. Die abgetrennte organische Lage wurde nacheinander mit gesättigtem NaHCO₃ und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert, und unter Vakuum aufkonzentriert. Die chromatographische Aufreinigung (Silicagel, 1% MeOH in CHCl₃) des daraus erhaltenen Rohproduktes führte zu einem Ertrag von Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat (2,40 g, 97% Ausbeute) als braunes Öl.

Beispiel 2-1

{4-(Dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}essigsäure



[0143] Eine Lösung, die Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat (0,09 g, 0,30 mmol) und PyBOB (0,187 g, 0,36 mmol) in wasserfreiem DMF (1 ml) enthielt, wurde bei Raumtemperatur mit 2-Naphthensäure (0,062 g, 0,36 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über 3 Stunden gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wurde. Das so abgestoppte Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte wurden nacheinander mit 0,5 N HCl, gesättigtem NaHCO₃ und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert, und bis zur Trocknung aufkonzentriert, unter Erhalt des Rohproduktes Methyl{4-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}acetat.

[0144] Das so erhaltene Methyl-{4-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}acetat wurde in THF (6 ml) gelöst und mit 1 N NaOH (3 ml) versetzt. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über 14 Stunden gerührt und dann wurde Et₂O hinzu gegeben. Die organische Lage wurde abgesaugt und die übrige wässrige Lage wurde mit 6 N HCl neutralisiert. Die abgetrennten Feststoffe wurden durch Absaugen abgenommen, mit Diisopropylether wieder gelöst, und filtriert, unter Erhalt von {4-(Dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}essigsäure (0,047 g, 36% Ausbeute).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3,04 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,60–7,66 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,00–8,09 (m, 4H), 10,35 (s, 1H), 12,54 (s, 1H).

Molekulargewicht: 440,51

Massenspektroskopie: 441

Schmelzpunkt: 210°C

Aktivitätsklasse: A

[0145] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 2-1 beschrieben wurden die Verbindungen in Beispielen 2-2 bis 2-16, wie in Tabelle 2 gezeigt, synthetisiert.

Tabelle 2

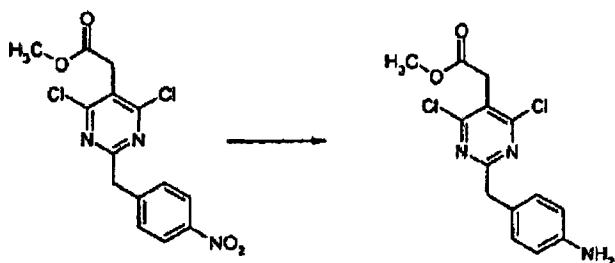
Bei-spiel Nr.	Stuktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
2-2		551,84	551	552	287 Z	A
2-3		537,82	537	538	201 Z	A
2-4		501,59	501,00	502,00	212 Z	B
2-5		527,63	527,00	528,00	209 Z	A

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
2-6		424,69	524,00	525,00	147	A
2-7		420,47	420,00	421,00	111	A
2-8		459,34	458,00	459,00	140	A
2-9		441,49	441,00	442,00	136-144	B

Bei-spiel-Nr.	Struktur	MW	Ge-naue-Masse	MS	smp (°C)	Aktivitäts-klasse
2-10		416,48	416,00	417,00	135-140	A
2-11		450,93	450	451	136-140	A
2-12		450,50	450,00	451,00	106-110	C
2-13		458,44	458	459	149-153	A

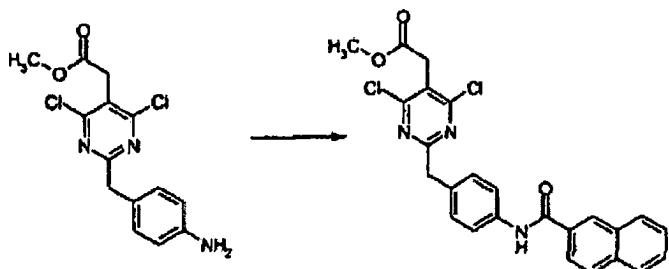
Beispiel Nr.	Structure	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Aktivitätsklasse
2-14		420,47	420,00	421,00	94 Z	B
2-15		424,89	424,00	425,00	111-113	B
2-18		469,34	469	470	220 Z	A

Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4,6-dichlor-5-pyrimidinyl]acetat



[0146] Eine Lösung aus Methyl[4,6-dichlor-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (2,00 g, 5,62 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) wurde mit Pd/C (10% Pd, 0,200 g) versetzt, und die daraus hervorgehende schwarze Suspension wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und der Rest mit reichlichen Mengen MeOH gespült. Das Filtrat wurde unter Vakuum aufkonzentriert, unter Erhalt des Rohproduktes als dunkelgelbes Öl, welches einer Chromatographie unterzogen wurde (Silicagel, 40% EtOAc in n-Hexan), unter Erhalt von Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4,6-dichlor-5-pyrimidinyl]acetat (1,32 g, 72% Ausbeute) als weißes Pulver.

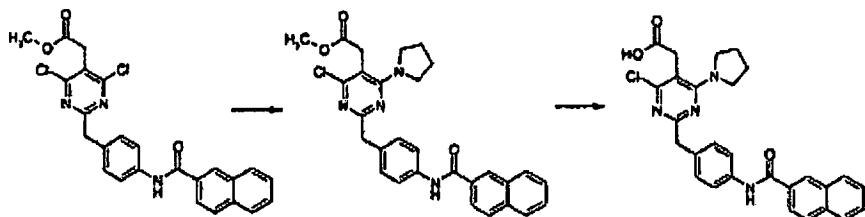
Methyl{4,6-dichlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}acetat



[0147] Ein Gemisch aus Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4,6-dichlor-5-pyrimidinyl]acetat (0,073 g, 0,23 mmol), 2-Naphthensäure (0,048 g, 0,028 mmol) und WSCI (0,049 g, 0,026 mmol) in wasserfreiem THF (3 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre über 10 Stunden gerührt. EtOAc (80 ml) wurde dann hinzu gegeben und die organische Phase wurde nacheinander mit gesättigtem NaHCO₃, Wasser und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt, das so als hellorangefarbenes Öl erhalten wurde, wurde mit Diisopropylether wieder gelöst und die abgetrennten Feststoffe wurden durch Absaugen abgenommen, unter Erhalt von Methyl{4,6-dichlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}acetat (0,090 g, 78% Ausbeute) als weißes Pulver.

Beispiel 3-1

[4-Chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]essigsäure



[0148] Ein Gemisch aus Methyl[4,6-dichlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat (0,100 g, 0,21 mmol), Pyrrolidin (0,019 ml, 0,23 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (0,109 ml, 0,62 mmol) in wasserfreiem DMF (2 ml) wurde bei 80°C über 5 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rest wurde in EtOAc gelöst. Diese organische Lösung wurde nacheinander mit 1 N HCl, Wasser und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert, und unter Vakuum aufkonzentriert. Die Aufreinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie brachte Methyl[4-chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,100 g, 95% Ausbeute) als weißes Pulver hervor.

[0149] Eine Lösung aus Methyl[4-chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,085 g, 0,17 mmol) in THF (3 ml) wurde mit 1 N NaOH (1,5 ml) versetzt und das zweiphasige Gemisch wurde bei Raumtemperatur über 45 Stunden gerührt. Et₂O wurde dann hinzu gegeben und die organische Lage abgesaugt. Die übrige wässrige Lage wurde auf 0°C abgekühlt und mit 6 N HCl angesäuert. Die abgetrennten Feststoffe wurden durch Absaugen abgenommen und mit Wasser gespült. Die Trocknung unter starkem Vakuum beim 45°C über 5 Stunden ergab [4-Chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]essigsäure (0,050 g, 56% Ausbeute) als cremefarbenes Pulver.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,86 (bs, 4H), 3,59 (bs, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,96–8,13 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 12,72 (s, 1H).

Molekulargewicht: 500,99

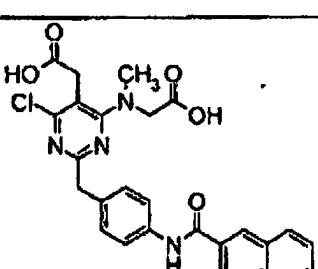
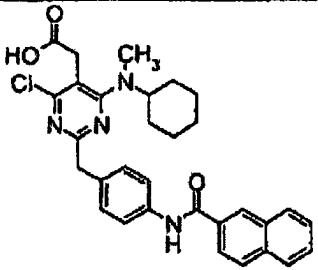
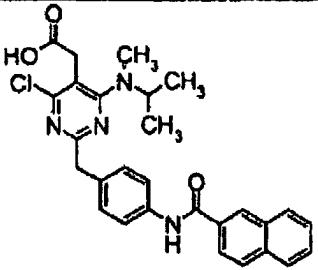
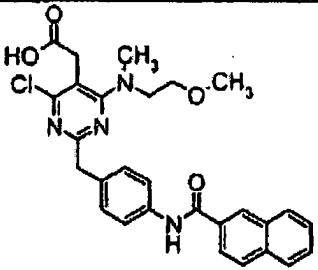
Massenspektroskopie: 501

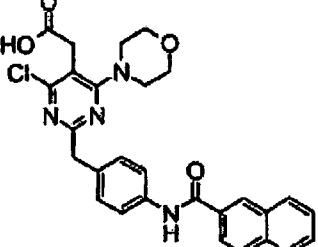
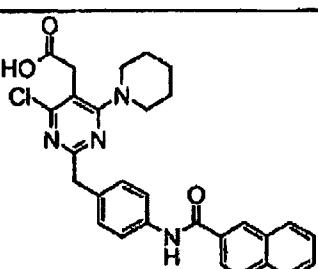
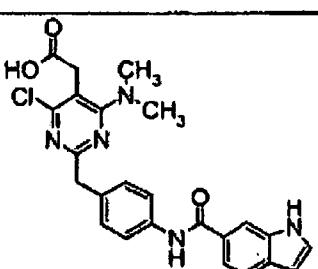
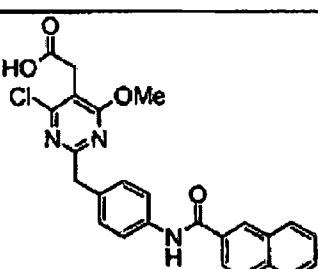
Schmelzpunkt: 196 Z °C

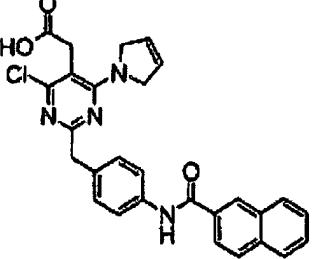
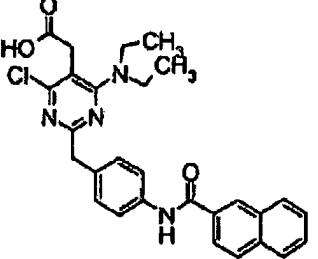
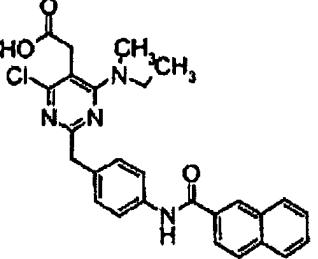
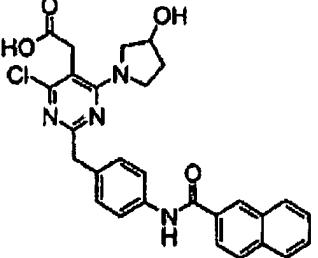
Aktivitätsklasse: A

[0150] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 3-1 beschrieben wurden Verbindungen in Beispielen 3-2 bis 3-16, wie in Tabelle 3 gezeigt, synthetisiert.

Tabelle 3

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
3-2		518,96	518	518	176 Z	B
3-3		543,07	542	543	185 Z	A
3-4		503,01	502	503	132 Z	A
3-5		519,00	518	519	144	A

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
3-6		516,99	518	517	172 Z	A
3-7		515,02	514	515	157 Z	A
3-8		463,93	463	464	>165 Z	A
3-9		461,91	461	462	201 Z	A

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
3-10		498,97	498	499	>146 Z	A
3-11		503,01	502	503	>90 Z	B
3-12		488,98	488	489	>125 Z	A
3-13		518,99	516	517	>202 Z	A

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
3-14		545,00	544	545	>174 Z	B
3-15		497,02	496	497	157 Z	A
3-16		515,40	514	515	108 Z	A

Beispiel 4-1

{2-{4-[(Anilinocarbonyl)amino]benzyl}-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxo-ethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl}essigsäure

[0151] Eine Lösung aus Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxo-ethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]acetat (0,050 g, 0,11 mmol) in DMF (2 ml) wurde mit Phenylisocyanat (0,022 ml, 0,20 mmol) versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur über 18 Stunden wurde EtOAc hinzugegeben und die organische Phase wurde mit 8% NaHCO₃ und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ und Diisopropylether wieder gelöst, unter Erhalt von Methyl[4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(3-phenylureido)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat (0,055 g, 87% Ausbeute) als weißes Pulver.

[0152] Zu einer Lösung aus Methyl[4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(3-phenylureido)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat (0,047 g, 0,083 mmol) in THF (3 ml) wurde 1 N NaOH (1,5 ml) hinzugegeben, und das zweiphasige Gemisch wurde über 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Et₂O hinzugegeben und die abgetrennte organische Lage abgesaugt. Die übrige wässrige Phase wurde mit 6 N HCl angesäuert und die abgetrennten Feststoffe wurden durch Absaugen abgenommen und mit Wasser und Diisopropylether gespült. Die Trocknung unter starkem Vakuum über 5 Stunden ergab {2-{4-[(Anilinocarbonyl)amino]benzyl}-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl}essigsäure (0,026 g, 56% Ausbeute) als weißes Pulver.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,26–1,82 (m, 8H), 3,08 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,00–4,18 (m, 1H), 6,95 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5 Hz, 2H), 12,76 (bs, 1H).

Molekulargewicht: 551,05

Massenspektroskopie: 551

Schmelzpunkt: > 153 Z °C

Aktivitätsklasse: B

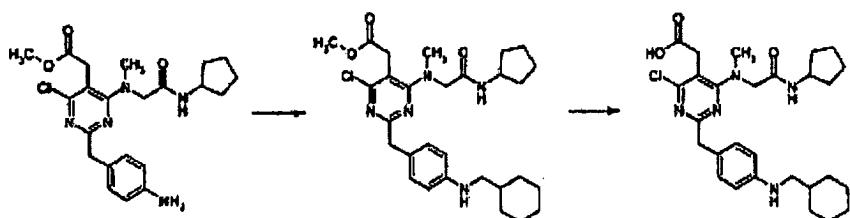
[0153] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 4-1 beschrieben wurden Verbindungen in Beispielen 4-2 bis 4-4, wie in Tabelle 4 gezeigt, synthetisiert.

Tabelle 4

Bei- spiel Nr.	Struktur	MW	Ge- naue Masse	MS	smp (°C)	Akti- vitäts- klasse
4-2		565,08	564	565	>134 Z	B
4-3		579,10	578	579	>146 Z	B
4-4		601,11	600	601	>165 Z	B

Beispiel 5-1

[4-Chlor-2-{4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzyl}-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]essigsäure



[0154] Ein Gemisch aus Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]acetat (0,150 g, 0,336 mmol), Cyclohexancarbaldehyd (0,042 g, 0,370 mmol), Essigsäure (0,019 ml, 0,336 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0,107 g, 0,505 mmol) in 1,2-Dichlorethan (3 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Wasser hinzugegeben und das Gemisch wurde mit 1 N NaOH neutralisiert, gefolgt von einer Extraktion mit Dichlormethan. Die kombinierten organischen Extrakte wurden nacheinander mit Wasser und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert, und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie einer Chromatographie unterzogen, unter Erhalt von Methyl[4-chlor-2-{4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzyl}-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]acetat (0,092 g, 51% Ausbeute)

als amorpher Feststoff.

[0155] Eine Lösung aus Methyl[4-chlor-2-{4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzyl}-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]acetat (0,083 g, 0,15 mmol) in THF (5 ml) wurde mit 1 N NaOH (2,5 ml) versetzt und das daraus hervorgehende Gemisch wurde bei Raumtemperatur über 13 Stunden gerührt. Nach der Neutralisierung mit 6 N HCl wurde das abgestoppte Reaktionsgemisch bis zur Trocknung abgedampft und der Rest wurde mit EtOH gelöst. Die unlöslichen organischen Salze wurden durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhalte Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt, wobei mit 15% EtOH in CH₂Cl₂ eluiert wurde, unter Erhalt von [4-Chlor-2-{4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzyl}-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]essigsäure (0,023 g, 28% Ausbeute) als klares Öl.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 0,85–1,32 (m, 4H), 1,48–1,95 (m, 15H), 2,80–3,05 (m, 7H), 3,73 (s, 2H), 3,89 (s, 2H) 4,01 (s, 2H) 6,51 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7 Hz, 2H).

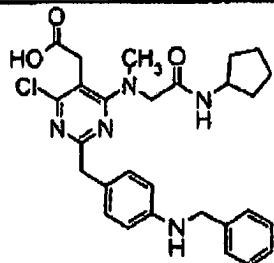
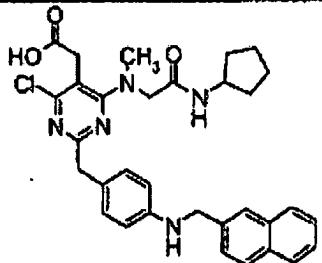
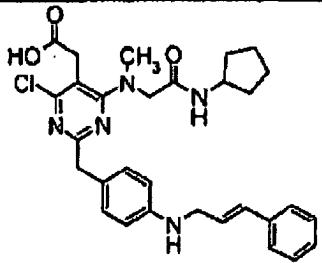
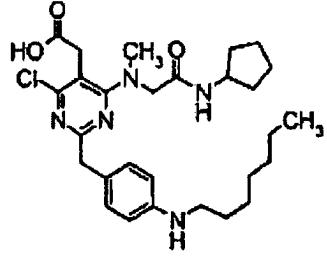
Molekulargewicht: 528,10

Massenspektroskopie: 528

Aktivitätsklasse: D

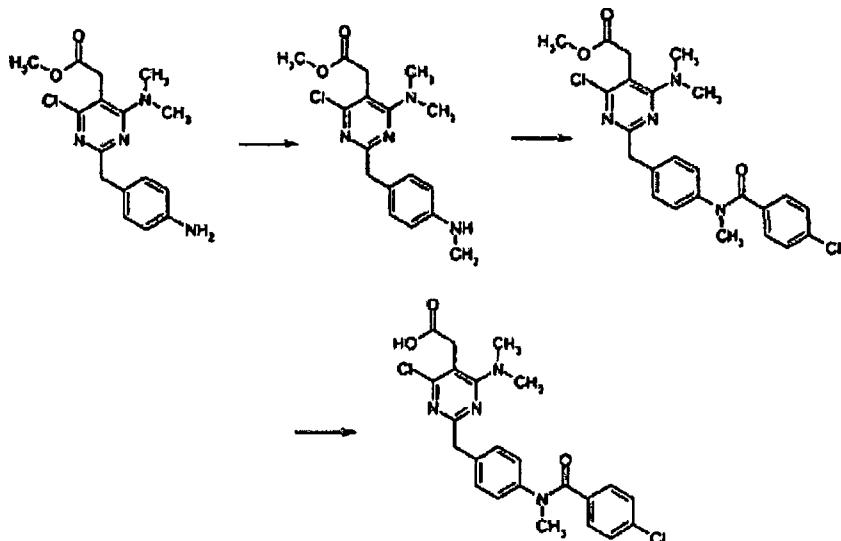
[0156] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 5-1 beschrieben wurden Verbindungen in Beispiel 5-2 bis 5-5, wie in Tabelle 5 gezeigt, synthetisiert.

Tabelle 5

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
5-2		522,05	521	522	>70	D
5-3		572,11	571	572	>96	C
5-4		548,09	547	548	oil	C
5-5		530,12	529	530	oil	D

Beispiel 6-1

[4-Chlor-2-{4[(4-chlorbenzoyl)(methyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]essigsäure



[0157] Zu Essigsäureanhydrid (0,48 ml, 5,13 mmol) wurde bei 0°C unter Argonatmosphäre tropfenweise Ameisensäure (0,24 ml, 6,31 mmol) hinzu gegeben, danach wurde das Gemisch für 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde THF (1 ml) hinzu gegeben, gefolgt von einer Lösung Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat (0,660 g, 197 mmol) in THF (1 ml). Dies wurde dann für 3 Stunden gerührt und bis zur Trocknung aufkonzentriert. Der übrig gebliebene Rest wurde in THF gelöst und auf 0°C abgekühlt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von Boranidimethylsulfid-Komplex, bis das starke Schäumen aufhörte. Das Gemisch wurde unter Rückfluss sanft über 14 Stunden erhitzt und dann auf 0°C abgekühlt. Es wurde Methanol hinzu gegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über 1 Stunde gerührt, gefolgt von der Zugabe von konzentriertem HCl bis zu einem pH-Wert von ~5, und das Rühren wurde für weitere 30 Minuten fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abgedampft, der übrig gebliebene Rest wurde mit Wasser und 1 N NaOH basisch gemacht, und die wässrige Lage wurde mit Et₂O extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und bis zur Trocknung aufkonzentriert, unter Erhalt des Rohproduktes, welches über Silicagel einer Chromatographie unterzogen wurde, unter Eluieren mit 5% Aceton in CH₂Cl₂, unter Erhalt von Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(methylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat (0,260 g, 38% Ausbeute) als blass-gelbes Öl.

[0158] Eine Lösung aus Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(methylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat (0,080 g, 0,23 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,043 g, 0,32 mmol), Triethylamin (0,11 ml, 0,80 mmol) und 4-Chlorbenzoësäure (0,043 g, 0,28 mmol) wurde bei Raumtemperatur mit WSCI (0,066 g, 0,34 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über 16 Stunden gerührt. Dann wurde EtOAc hinzu gegeben und die organische Lage wurde nacheinander mit 0,5 N HCl, gesättigtem NaHCO₃ und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und bis zur Trocknung aufkonzentriert, unter Erhalt des Rohproduktes Methyl[4-chlor-2-{4-[(4-chlorbenzoyl)(methyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat.

[0159] Dieses rohe Methyl[4-chlor-2-{4-[(4-chlorbenzoyl)(methyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat wurde in THF (3 ml) gelöst und mit 1 N NaOH (2 ml) versetzt und bei Raumtemperatur über 24 Stunden gerührt. Es wurde Et₂O hinzu gegeben und die organische Phase wurde abgesaugt. Die übrige wässrige Lage wurde mit 6 N HCl auf einen pH-Wert von ~5 angesäuert, und die abgetrennten Feststoffe wurden durch Absaugen abgenommen und mit Wasser und Diisopropylether gespült. Das Trocknen unter starkem Vakuum bei Raumtemperatur über 4 Stunden ergab [4-Chlor-2-{4-[(4-chlorbenzoyl)(methyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]essigsäure (0,029 g, 27% Ausbeute) als blass-gelbes Pulver.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 2,50 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,20–7,27 (bs, 4H), 12,77 (bs, 1H).

Molekulargewicht: 473,36

Massenspektroskopie: 473

Schmelzpunkt: > 68 Z °C

Aktivitätsklasse: C

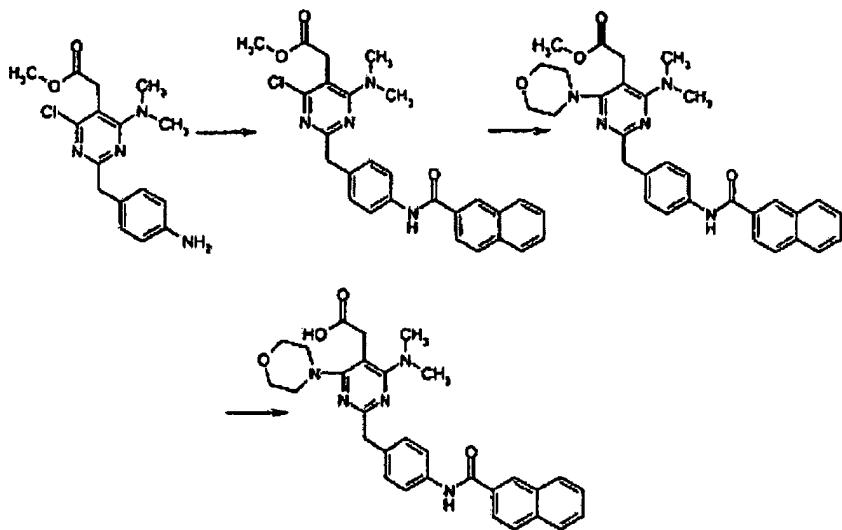
[0160] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 6-1 beschrieben wurden Verbindungen in Beispielen 6-2 bis 6-3, wie in Tabelle 6 gezeigt, synthetisiert.

Tabelle 6

Bei- spiel Nr.	Struktur	MW	Ge- naue Masse	MS	smp (°C)	Akti- vitäts- klasse
6-2		464,96	464	465	80 Z	D
6-3		489,97	489	490	>78 Z	D

Beispiel 7-1

{4-(Dimethylamino)-6-(4-morpholinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}essigsäure



[0161] Zu einem Gemisch aus Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]acetat (0,090 g, 0,30 mmol) und PyBOP (0,187 g, 0,36 mmol) in wasserfreiem DMF (1 ml) wurde bei Raumtemperatur 2-Naphthensäure (0,062 g, 0,36 mmol) hinzu gegeben. Das daraus hervorgehende Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über 3 Stunden gerührt, zu diesem Zeitpunkt wurde Wasser hinzu gegeben und die daraus hervorgehende wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden nacheinander mit 0,5 N HCl, gesättigtem NaHCO₃ und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert, und unter Vakuum aufkonzentriert, unter Erhalt von Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat als farbloses Öl.

[0162] Ein Gemisch aus Methyl[4-chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]acetat (0,094 g, 0,19 mmol) und Morpholin (0,048 ml, 0,55 mmol) in DMPU (2 ml) wurde bei 150°C in einem

versiegelten Röhrchen für 15 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden nacheinander mit 1 N HCl, gesättigtem NaHCO₃ und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Silicagel einer Chromatographie unterzogen, wobei mit 5% EtOAc in CH₂Cl₂ eluiert wurde, unter Erhalt von Methyl{4-(dimethylamino)-6-(4-morpholinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}acetat (0,096 g, 95% Ausbeute) als Öl.

[0163] Eine Lösung aus Methyl{4-(dimethylamino)-6-(4-morpholinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}acetat (0,096 g, 0,18 mmol) in MeOH (2 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 1 N NaOH (1 ml) versetzt, und das daraus hervorgehende Gemisch wurde beim 60°C über 5 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die flüchtigen Anteile unter reduziertem Druck entfernt und die übrige wässrige Lage wurde mit Et₂O gewaschen und mit 1 N HCl angesäuert. Die abgetrennten Feststoffe wurden durch Absaugen abgenommen, mit Wasser gespült, und unter Vakuum getrocknet, unter Erhalt von {4-(Dimethylamino)-6-(4-morpholinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}essigsäure (0,059 g, 64% Ausbeute) als weißer Feststoff.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 2,90 (s, 6H), 3,17 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,59–7,68 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,99–8,10 (m, 4H), 8,56 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,20 (bs, 1H).

Molekulargewicht: 525,61

Massenspektroskopie: 526

Schmelzpunkt: 218 Z °C

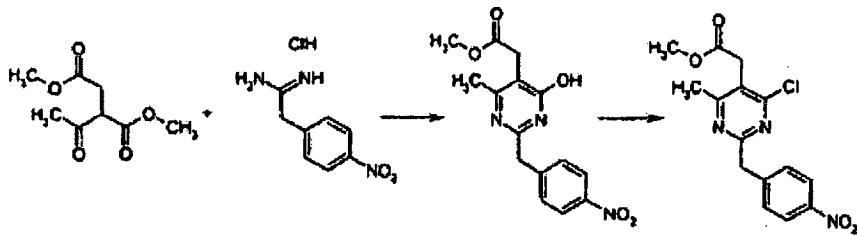
Aktivitätsklasse: B

[0164] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 6-1 beschrieben wurden Verbindungen in Beispielen 7-2 bis 7-4, wie in Tabelle 7 gezeigt, synthetisiert.

Tabelle 7

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
7-2		483,66	483	484	200 Z	B
7-3		509,61	509	510	154 Z	B
7-4		523,64	523	524	149 Z	B

Methyl[4-chlor-6-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat

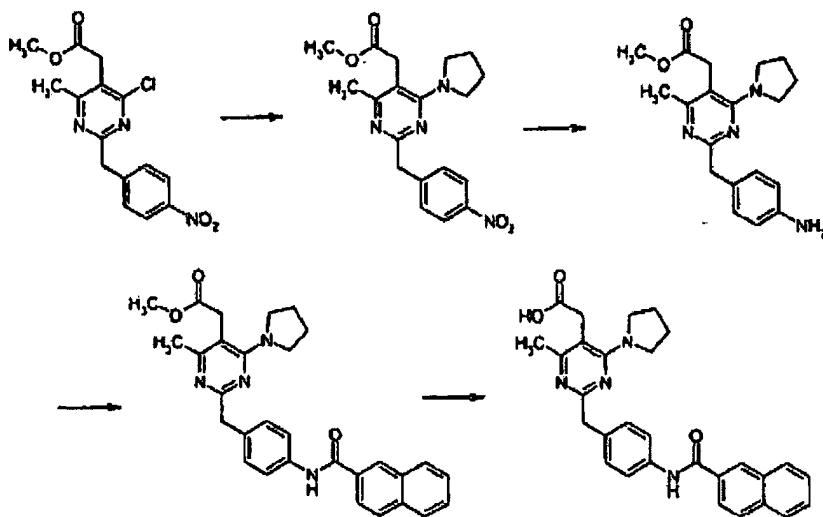


[0165] Ein Gemisch aus 2-(4-nitrophenyl)ethanimidamidhydrochlorid (0,22 g, 1,0 mmol), Dimethylacetylsuccinat (0,199, 1,0 mmol) und Natriummethoxid (0,07 g, 1,3 mmol) in MeOH (10 ml) wurde unter Rückfluss über 15 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die abgetrennten Feststoffe durch Absaugen abgenommen und in eine zuvor hergestellte Lösung aus Thionylchlorid (0,65 ml, 8,9 mmol) in MeOH (7,5 ml) gegeben. Das daraus hervorgehende Gemisch wurde über 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde Aceton hinzu gegeben und die präzipitierten Feststoffe wurden durch Absaugen abgenommen, mit Aceton gespült und unter starkem Vakuum über 4 Stunden getrocknet, unter Erhalt von Methyl[4-hydroxy-6-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,12 g, 38% Ausbeute) als weißer Feststoff.

[0166] Eine Lösung aus Methyl[4-hydroxy-6-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (1,59 g, 5,0 mmol) und N,N-Dimethylanilin (0,56 ml, 4,4 mmol) in POCl_3 (2,33 ml, 25 mmol) wurde über 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in eiskaltes gesättigtes K_2CO_3 gegossen. Die daraus hervorgehende wässrige Lage wurde mit EtOAc extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Silicagel einer Chromatographie unterzogen, wobei mit 20% EtOAc in n-Hexan eluiert wurde, was Methyl[4-chlor-6-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,54 g, 32% Ausbeute) als weißes Pulver hervorbrachte.

Beispiel 8-1

[4-Methyl-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]essigsäure



[0167] Eine Lösung aus Methyl[4-chlor-6-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,45 g, 1,3 mmol) und Pyrrolidin (0,13 ml, 1,6 mmol) in DMF (10 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Tritethylamin (0,22 ml, 1,6 mmol) versetzt und das daraus hervorgehende Gemisch wurde bei 85°C für 13 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem NaHCO_3 und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde einer Chromatographie über Silicagel unterzogen, wobei mit 50% EtOAc in CH_2Cl_2 eluiert wurde, unter Erhalt von Methyl[4-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,40 g, 80% Ausbeute) als weißes Pulver.

[0168] Zu einer Lösung aus Methyl[4-methyl-2-(4-nitrobenzyl)-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,074 g, 0,20 mmol) in wasserfreiem THF (2 ml) wurde Pd/C (10% Pd, 0,050 g) gegeben, und die daraus hervorgehende schwarze Suspension wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch durch Celite filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum aufkonzentriert, unter Erhalt von Methyl(2-(4-aminobenzyl)-4-methyl-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]acetat.

[0169] Eine Lösung aus Methyl[2-(4-aminobenzyl)-4-methyl-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,034 g, 0,10 mmol) in THF (1 ml) wurde bei Raumtemperatur mit PyBOP (0,052 g, 0,10 mmol), 2-Naphthensäure (0,019 g, 0,11 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (0,017 ml, 0,10 mmol) versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur über 17 Stunden wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert. Der übrig gebliebene Rest wurde einer Chromatographie über Silicagel unterzogen, wobei mit 60% EtOAc in CH₂Cl₂ eluiert wurde, unter Erhalt von Methyl[4-methyl-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,018 g, 36% Ausbeute) als gelbes Öl.

[0170] Eine Lösung aus Methyl[4-methyl-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]acetat (0,018 g, 0,04 mmol) in THF (1 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 1 N NaOH (0,5 ml) versetzt und das daraus hervorgehende zweiphasige Gemisch wurde bei 60°C über 13 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Et₂O hinzu gegeben und die organische Lage abgesaugt. Die übrige wässrige Lage wurde mit 6 N HCl angesäuert und die abgetrennten Feststoffe wurden durch Absaugen abgenommen, mit Wasser gespült und unter starkem Vakuum über 4 Stunden getrocknet, unter Erhalt von [4-Methyl-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]essigsäure (0,006 g, 37% Ausbeute) als weißer Feststoff.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,86 (bs, 4H), 2,29 (s, 3H), 3,60 (bs, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,60–7,67 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,00–8,10 (m, 4H), 8,56 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 12,73 (bs, 1H).

Molekulargewicht: 480,57

Massenspektroskopie: 481

Schmelzpunkt: 184 Z °C

Aktivitätsklasse: A

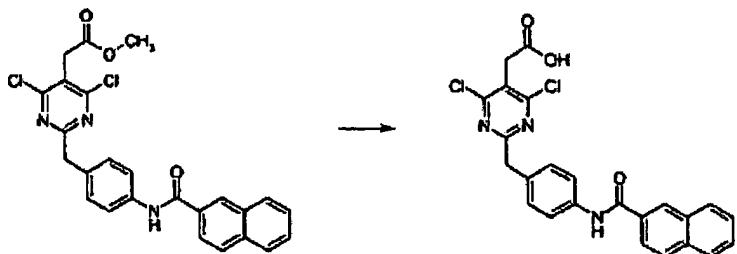
[0171] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 8-1 beschrieben wurde in Beispiel 8-2 eine Verbindung, wie in Tabelle 8 gezeigt, synthetisiert.

Tabelle 8

Bei-spiel Nr.	Struktur	MW	Ge-naue Masse	MS	smp (°C)	Akti-vitäts-klasse
8-2		499,40	498	499	196 Z	A

Beispiel 9-1

{4,6-Dichlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}essigsäure



[0172] Eine THF-Lösung (1,5 ml) aus Methyl{4,6-dichlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}acetat (0,048 g, 0,10 mmol) wurde bei Raumtemperatur mit 1 N NaOH (1 ml) versetzt. Nach Rühren über 16 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit EtOAc gewaschen. Die wässrige Lage wurde mit 1 N HCl angesäuert und wiederum mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Salzlauge gewaschen, über wässrigem MgSO₄ getrocknet, gefiltert, und unter Vakuum aufkonzentriert. Der übrig gebliebene Rest wurde einer Chromatographie über Silicagel unterzogen, wobei mit 10% THF in CH₂Cl₂, welches 0,5% AcOH enthielt, eluiert wurde, unter Erhalt von {4,6-Dichlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}essigsäure (0,007 g, 15% Ausbeute) als weißer Feststoff.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 3,87 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,31 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,59–7,68 (m, 2H), 7,78 (d, J = 9 Hz, 4H), 7,97–8,10 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 13,03 (bs, 1H).

Molekulargewicht: 466,33

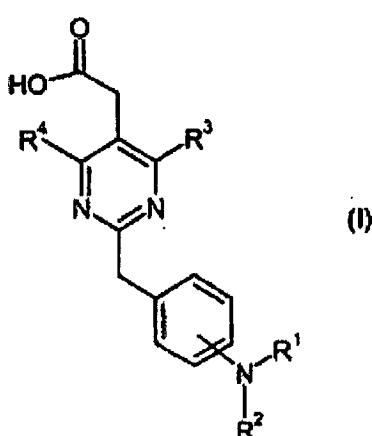
Massenspektroskopie: 466

Schmelzpunkt: 230 Z °C

Aktivitätsklasse: A

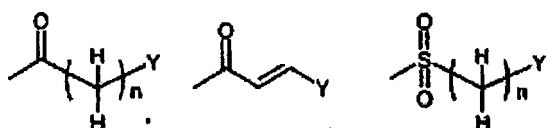
Patentansprüche

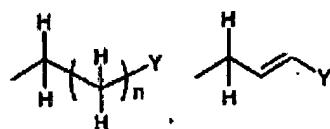
1. Derivat einer Pyrimidinylessigsäure der Formel (I), seine tautomere oder stereoisomere Form oder ein Salz davon:



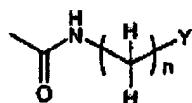
wobei

R¹ bedeutet:





oder



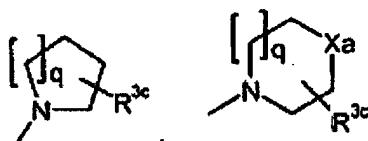
wobei bedeutet:

n eine ganze Zahl von 0 bis 6;

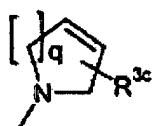
Y Wasserstoff, C₃₋₈-Cycloalkyl, welches optional mit C₁₋₆-Alkyl substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, welches mit Benzol, Aryl oder Heteroaryl anelliert ist, wobei besagtes Aryl und Heteroaryl optional an einer substituierbaren Position mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyan, Halogen, Nitro, Guanidino, Pyrrolyl, Sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Aminosulfonyl, Phenyoxy, Phenyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-Alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkanoyl-amino, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkyl, welches optional substituiert ist mit Mono-, Di- oder Trihalogen, C₁₋₆-Alkoxy, welches optional substituiert ist mit Mono-, Di- oder Trihalogen, und C₁₋₆-Alkylthio, welches optional substituiert ist mit Mono-, Di- oder Trihalogen, oder Aryl, welches mit 1,3-Dioxolan anelliert ist;

R² Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

R³ Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, welches optional substituiert ist mit Mono-, Di- oder Trihalogen,



oder



q eine ganze Zahl von 1 bis 3;

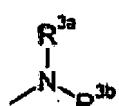
R^{3c} Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy oder C₁₋₆-Alkyl, welches optional substituiert ist mit Hydroxy, Carboxy oder (Phenyl-substituiertem C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl;

Xa -O-, -S- oder -N(R^{3d})-

wobei

R^{3d} bedeutet C₁₋₆-Akyl;

oder

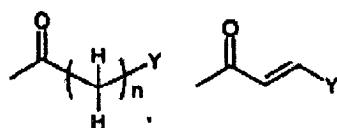


wobei

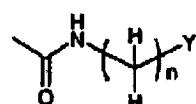
R^{3a} und R^{3b} unabhängig voneinander bedeuten C₃₋₈-Cycloalkyl oder C₁₋₆-Alkyl, welches optional substituiert ist mit Carboxy, C₃₋₈-Cycloalkyl, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Aryl-substituiertes C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoyl, C₃₋₈-Cycloalkylcarbamoyl, C₃₋₈-Heterocyclocarbonyl, (C₁₋₆)-Alkylamino, Di(C₁₋₆)-Alkylamino oder C₁₋₆-Alkoxy; oder

R⁴ Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-Amino oder C₁₋₆-Alkyl, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen substituiert ist.

2. Derivat einer Pyrimidinylessigsäure der Formel (I), seine tautomere oder stereoisomere Form oder ein Salz davon nach Anspruch 1,
wobei
 R^1 bedeutet



oder



wobei bedeutet:

n eine ganze Zahl von 0 bis 2;

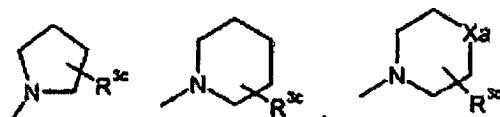
Y C_{3-8} -Cycloalkyl, welches optional mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, welches mit Benzol anelliert ist, Aryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und Naphthyl, oder Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Indolyl, Quinolyl, Benzofuranyl, Furanyl und Pyridyl, wobei besagtes Aryl und Heteroaryl optional an einer geeigneten Position mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyan, Halogen, Nitro, Pyrrolyl, Sulfamoyl, C_{1-6} -Alkylaminosulfonyl, Di(C_{1-6} -Alkyl)-Aminosulfonyl, Phenoxy, Phenyl, C_{1-6} -Alkylamino, Di(C_{1-6} -Alkyl)-Alkylamino, C_{1-6} -Alkoxy carbonyl, C_{1-6} -Alkanoylamino, Carbamoyl, C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, Di(C_{1-6} -Alkyl)-Carbamoyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkyl, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen substituiert ist, C_{1-6} -Alkoxy, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen substituiert ist und C_{1-6} -Alkylthio, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen substituiert ist; oder

R^2 Wasserstoff.

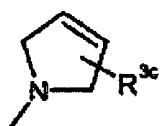
3. Derivat einer Pyrimidinylessigsäure der Formel (I), seine tautomere oder stereoisomere Form oder ein Salz davon nach Anspruch 1,

wobei bedeutet:

R^3 C_{1-6} -Alkoxy, welches optional mit Mono-, Di- oder Trihalogen,



oder



substituiert ist,

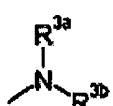
R^{3c} Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy oder C_{1-6} -Alkyl, welches optional mit Hydroxy, Carboxy oder (Phenyl-substituiertem C_{1-6} -Alkyl)-Carbamoyl substituiert ist;

Xa -O-, -S- oder $-N(R^{3d})-$,

wobei

R^{3d} C_{1-6} -Alkyl bedeutet;

oder



wobei bedeuten:

R^{3a} und R^{3b} unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, welches optional mit Carboxy substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, Carbamoyl, C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, Di(C₁₋₆-Alkyl)-Carbamoly, C₃₋₈-Cycloalkylcarbamoyl, C₃₋₈-Heterocyclocarbo-nyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-)Alkylamino oder C₁₋₆-Alkoxy.

4. Derivat einer Pyrimidinylessigsäure der Formel (I), seine tautomere oder stereoisomere Form oder ein Salz davon nach Anspruch 1, wobei besagtes Derivat der Formel (I) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

[4-Methyl-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(3,4-Dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-4-methyl-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4,6-Dichlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]pyrimidin-5-yl}-essigsäure;
 {4-Chlor-6-{methyl[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]amino}-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}-essig-säure;
 {4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(isopropylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl}-es-sigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidi-nyl}-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(3-phenylpropanoyl)amino]benzyl}-5-pyri-midinyl}-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(2-quinolinylcarbonyl)amino]benzyl}-5-pyri-midinyl}-essigsäure;
 [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-2-{4-[(4-chlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-6-[[2(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidi-nyl}-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(3,4-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-5-pyri-midinyl}-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyri-midinyl}-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(4-methylbenzoyl)amino]benzyl}-5-pyri-midinyl}-essigsäure;
 {2-{4-[(1-Benzofuran-2-yl-carbonyl)amino]benzyl}-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl}-essigsäure;
 (4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(1H-indol-2-yl-carbonyl)amino]benzyl}-5-pyri-midinyl}-essigsäure;
 {4-Chlor-2-{4-[(4-cyanobenzoyl)amino]benzyl}-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidi-nyl}-essigsäure;
 (4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-{4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl-acetyl)amino]benzyl}-5-pyri-midinyl}-essigsäure;
 [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-{[(3-phenoxyphenyl)acetyl]amino}benzyl)-5-pyri-midinyl]-essigsäure;
 (4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(2-quinolinylcarbonyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
 [4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino}benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3,4-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(4-chlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
 [4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-{(dimethylamino)benzoyl}amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-(4-{[(4-trifluormethyl)benzoyl]amino}benzyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-(4-{[(2E)-3-(4-chlorphenyl)-2-propenoyl]amino}benzyl)-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(4-Brombenzoyl)amino]benzyl}-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(2,5-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3,4-difluorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3,5-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3-chlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(3-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl)-essigsäure;
 [2-(4-{[(4-Tert-butylcyclohexyl)carbonyl]amino}benzyl)-4-chlor-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(4-phenoxybenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(4-isopropoxybenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-6-(1-pyrrolidinyl)-2-(4-{[(1H-pyrrol-1-yl)benzoyl]amino}benzyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;

[4-Chlor-2-{4-[(4-methoxy-3-nitrobenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(4-methoxy-3,5-dimethylbenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino}benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3,4-dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-[[2-(Cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-{Methyl[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]amino}-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-(Dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-[[2-(Cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(4-Chlorbenzoyl)amino]benzyl}-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Dimethylamino)-2-{4-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(3,4-Dichlorbenzoyl)amino]benzyl}-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-(Dimethylamino)-2-4-[(2E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino}benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-(4-[(2E)-3-(4-Chlorphenyl)-2-propenoyl]amino)benzyl]-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-(Dimethylamino)-2-(4-[(trifluormethyl)benzoyl]amino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(4-Brombenzoyl)amino]benzyl}-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[cyclohexyl(methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[isopropyl(methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-(4-morpholinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-piperidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-{4-[(1H-indol-6-yl-carbonyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-methoxy-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[ethyl(methyl)amino]-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(4-methylthio)benzoyl]amino}benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3-Chlor-4-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {2-[4-(Benzoylamino)benzyl]-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-2-{4-[(cyclohexylacetyl)amino]benzyl}-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-{[(4-methylphenyl)acetyl]amino}benzyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-(1-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-{[(4-phenoxyphenyl)acetyl]amino}benzyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]benzyl}-6-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-(dimethylamino)-2-[3-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-2-{4-[(4-nitrobenzoyl)amino]benzyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-(4-{[4-(Acetylamino)benzoyl]amino}benzyl)-4-chlor-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {2-[4-(Benzoylamino)benzyl]-4-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Dimethylamino)-2-{4-[(2-quinolinylcarbonyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 (4-Dimethylamino)-2-{4-[(3-methoxybenzoyl)amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [2-{4-[(3-Chlorbenzoyl)amino]benzyl}-4-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 N-(5-(Carboxymethyl)-6-chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-4-pyrimidinyl)-N-methylglycine;
 (4-Chlor-6-(diethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 1-{5-(Carboxymethyl)-6-chlor-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-4-pyrimidinyl}-L-prolin;
 {2-{4-[(Anilinocarbonyl)amino]benzyl}-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {2-(4-{[(Benzylamino)carbonyl]amino}benzyl)-4-chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 {4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-[4-{[(2-phenylethyl)amino]carbonyl}amino]benzyl}-5-pyrimidinyl]-essigsäure;
 [4-Chlor-6-[[2-(cyclopentylamino)-2-oxoethyl](methyl)amino]-2-(4-{[(2-naphthylamino)carbonyl]amino}benzyl)-

5-pyrimidinyl]-essigsäure;

{4,6-Bis(dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure;

[4-(Dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure;

[4-(Dimethylamino)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-6-(1-piperidinyl)-5-pyrimidinyl]-essigsäure; und

{4-(Dimethylamino)-6-(4-morpholinyl)-2-[4-(2-naphthoylamino)benzyl]-5-pyrimidinyl]-essigsäure.

5. Arzneimittel, umfassend als einen wirksamen Bestandteil das Derivat einer Pyrimidinylessigsäure, seine tautomere oder stereoisomere Form oder ein physiologisch verträgliches Salz davon nach Anspruch 1.

6. Arzneimittel nach Anspruch 5, welches weiter einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe umfasst.

7. Arzneimittel nach Anspruch 5, wobei besagtes Derivat einer Pyrimidinylessigsäure der Formel (I), seine tautomere oder stereoisomere Form oder ein physiologisch verträgliches Salz davon ein CRTH2-Antagonist ist.

8. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung und/oder Verhütung einer Funktionsstörung oder einer Krankheit, welche mit CRTH2-Wirksamkeit verbunden ist.

9. Arzneimittel nach Anspruch 8, wobei besagte Funktionsstörung oder Krankheit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Asthma, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis und allergische Konjunktivitis.

10. Arzneimittel nach Anspruch 8, wobei besagte Funktionsstörung oder Krankheit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Churg-Strauss-Syndrom, Sinusitis, basophile Leukämie, chronische Urtikaria und basophile Leukocytose.

11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung und/oder Verhütung einer Funktionsstörung oder Krankheit, welche mit CRTH2-Wirksamkeit verbunden ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen