



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 25 848 T2 2006.08.03**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 235 812 B1**

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

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 25 848.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/11673**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 988 751.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/038311**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.11.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **31.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.02.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.08.2006**

(30) Unionspriorität:

**9927844 26.11.1999 GB**

(73) Patentinhaber:

**Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB**

(74) Vertreter:

**HOFFMANN & EITLE, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GREEN, Howard, Richard, Stevenage,  
Hertfordshire SG1 2NY, GB; HARTLEY, David,  
Charles, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB;  
NAYLOR, Alan, Third Avenue, Harlow, Essex,  
CM19 5AW, GB;  
PAYNE, Jeremy, John | GlaxoSmithKline,  
Stevenage | Hertfordshire SG1 2NY, GB; PEGG,  
Anthony, Neil, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY,  
GB**

(54) Bezeichnung: **PYRIMIDIN-DERIVATE ALS SELECTIVE INHIBITOREN VON COX-2**

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

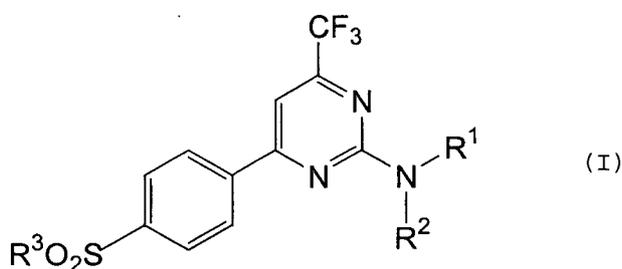
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Diese Erfindung betrifft Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung in der Medizin.

**[0002]** Es wurde kürzlich festgestellt, daß das Enzym Cyclooxygenase (COX) in zwei Isoformen existiert, COX-1 und COX-2. COX-1 entspricht dem ursprünglich identifizierten konstitutiven Enzym, während COX-2 schnell und leicht durch eine Anzahl von Mitteln induzierbar ist, die Mitogene, Endotoxin, Hormone, Cytokine und Wachstumsfaktoren einschließen. Prostaglandine, die durch die Wirkung von COX erzeugt werden, haben sowohl physiologische als auch pathologische Rollen. Es wird allgemein angenommen, daß COX-1 weithin verantwortlich für die wichtigen physiologischen Funktionen wie Aufrechterhaltung der gastrointestinalen Integrität und den Nierenblutfluß ist. Im Gegensatz wird angenommen, daß die induzierbare Form, COX-2, weitgehend verantwortlich für die pathologischen Wirkungen von Prostaglandinen ist, bei denen eine schnelle Induktion des Enzyms als Reaktion auf solche Mittel wie inflammatorische Mittel, Hormone, Wachstumsfaktoren und Cytokine erfolgt. Ein selektiver Inhibitor von COX-2 würde deshalb antiinflammatorische, fiebersenkende und analgetische Eigenschaften ohne die potentiellen Nebenwirkungen haben, die mit der Inhibierung von COX-1 verbunden sind. Wir haben jetzt eine neue Gruppe von Verbindungen gefunden, die sowohl wirksame als auch selektive Inhibitoren von COX-2 sind.

**[0003]** Die Erfindung stellt somit die Verbindungen der Formel (I):



und pharmazeutisch akzeptable Salze davon bereit, worin: R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig aus H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Alkynyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl oder verbrücktem C<sub>4-12</sub>-Gycloalkan ausgewählt sind; und R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder NH<sub>2</sub> ist.

**[0004]** Man wird einsehen, daß für die pharmazeutische Verwendung die oben bezeichneten Salze die physiologisch akzeptablen Salze sein werden, aber andere Salze können zum Beispiel in der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und der physiologisch akzeptablen Salze davon Verwendung finden.

**[0005]** Geeignete pharmazeutisch akzeptable Salze schließen ein: Säureadditionssalze, die mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden, bevorzugt mit anorganischen Säuren, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide und Sulfate; und Alkalimetallsalze, die aus der Zugabe von Alkalimetallbasen gebildet werden, wie Alkalimetallhydroxiden, z.B. Natriumsalze.

**[0006]** Der Begriff Halogen wird zur Darstellung von Fluor, Chlor, Brom oder Iod verwendet.

**[0007]** Der Begriff "Alkyl" als Gruppe oder Teil einer Gruppe bezeichnet eine lineare oder verzweigt-kettige Alkyl-Gruppe, zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, s-Butyl- oder t-Butyl-Gruppe.

**[0008]** Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung alle Isomeren der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze, einschließlich aller geometrischen, tautomeren und optischen Formen, und Mischungen daraus (z.B. racemische Mischungen) umfaßt.

**[0009]** In einem Aspekt der Erfindung ist R<sup>1</sup> H.

**[0010]** In einem anderen Aspekt der Erfindung ist R<sup>2</sup> C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl wie C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl (z.B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl).

**[0011]** In einem anderen Aspekt der Erfindung ist R<sup>2</sup> C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylmethyl wie C<sub>4-6</sub>-Cycloalkylmethyl (z.B. Cyclobutylmethyl).

**[0012]** In einem anderen Aspekt der Erfindung ist R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl wie geradkettiges C<sub>1-6</sub>-Alkyl (z.B. n-Propyl,

n-Butyl oder n-Pentyl).

**[0013]** In einem anderen Aspekt der Erfindung ist  $R^2$  ein verzweigt-kettiges  $C_{3-6}$ -Alkyl wie s-Butyl oder t-Butyl (z.B. s-Butyl).

**[0014]** In einem anderen Aspekt der Erfindung ist  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl wie  $C_{1-3}$ -Alkyl (z.B. Methyl).

**[0015]** Es versteht sich, daß die Erfindung alle Kombinationen von besonderen Aspekten der Erfindung wie hier oben beschrieben umfaßt.

**[0016]** Innerhalb der Erfindung wird eine Gruppe von Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt (Gruppe A), worin:  $R^1$  H ist;  $R^2$   $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl wie  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl (z.B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl) ist; und  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl wie  $C_{1-3}$ -Alkyl (z.B. Methyl) ist.

**[0017]** Innerhalb der Erfindung wird eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt (Gruppe B), worin:  $R^1$  H ist;  $R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl wie geradkettiges  $C_{1-6}$ -Alkyl (z.B. n-Propyl, n-Butyl oder n-Pentyl) ist; und  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl wie  $C_{1-3}$ -Alkyl (z.B. Methyl) ist.

**[0018]** Innerhalb der Erfindung wird eine andere Gruppe der Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt (Gruppe C), worin:  $R^1$  H ist;  $R^2$   $C_{3-10}$ -Cycloalkylmethyl wie  $C_{4-6}$ -Cycloalkylmethyl (z.B. Cyclobutylmethyl) ist; und  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl wie  $C_{1-3}$ -Alkyl (z.B. Methyl) ist.

**[0019]** Innerhalb der Erfindung wird eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt (Gruppe D), worin:  $R^1$  H ist;  $R^2$  verzweigtes  $C_{3-6}$ -Alkyl wie s-Butyl oder t-Butyl (z.B. t-Butyl) ist; und  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl wie  $C_{1-3}$ -Alkyl (z.B. Methyl) ist.

**[0020]** Innerhalb der Erfindung wird eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt (Gruppe E), worin:  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig aus H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl oder verbrücktem  $C_{4-12}$ -Cycloalkan ausgewählt sind; und  $R^3$   $C_{1-5}$ -Alkyl oder  $NH_2$  ist.

**[0021]** In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung die folgenden Verbindungen bereit:

N-Cyclopentyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin;

N-Cyclohexyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin;

N-Isobutyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin;

N-(Cyclobutylmethyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

**[0022]** Die Verbindungen der Erfindung sind wirksame und selektive Inhibitoren von COX-2. Diese Aktivität wird durch ihre Fähigkeit zur selektiven Inhibierung von COX-2 gegenüber COX-1 veranschaulicht.

**[0023]** Hinsichtlich ihrer selektiven COX-2-inhibitorischen Aktivität sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung von Interesse zur Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin, insbesondere in der Behandlung des Schmerzes (sowohl chronisch als auch akut), des Fiebers und der Entzündung einer Vielzahl von Zuständen und Krankheiten, die durch die selektive Inhibierung von COX-2 vermittelt werden. Solche Zustände und Krankheiten sind allgemein fachbekannt und schließen rheumatisches Fieber; Symptome, die mit Grippe oder anderen viralen Infektionen wie Erkältung verbunden sind; Kreuz- und Nackenschmerz; Kopfschmerz; Zahnschmerz; Verstauchungen und Zerrungen; Myositis; sympathisch aufrechterhaltenen Schmerz; Synovitis; Arthritis, einschließlich rheumatoider Arthritis; degenerative Gelenkserkrankungen, einschließlich Osteoarthritis; Gicht und ankylosierende Spondylitis; Tendinitis; Bursitis; hautbezogene Zustände wie Psoriasis, Ekzem, Verbrennungen und Dermatitis; Verletzungen wie Sportverletzungen und diejenigen, die aus chirurgischen und dentalen Verfahren herrühren, ein.

**[0024]** Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich zur Behandlung von neuropathischem Schmerz. Neuropathische Schmerzsyndrome können sich nach neuronaler Verletzung entwickeln, und der resultierende Schmerz kann für Monate oder Jahre andauern, selbst nachdem die ursprüngliche Verletzung geheilt ist. Eine neuronale Verletzung kann in der peripheren Nerven, Dorsalwurzeln, im Rückenmark oder bestimmten Regionen im Hirn auftreten. Neuropathische Schmerzsyndrome werden herkömmlich gemäß der Krankheit oder dem Ereignis klassifiziert, das sie verursachte. Neuropathische Schmerzsyndrome schließen ein: diabetische Neuropathie; Ischias; unspezifischen Kreuzschmerz; Schmerz von multipler Sklerose; Fibromyalgie; HIV-bezogene Neuropathie; Neuralgie wie post-herpetische Neuralgie und Trigeminusneuralgie; und Schmerz, der

aus physikalischem Trauma, Amputation, Krebs, Toxinen oder chronischen inflammatorischen Zuständen resultiert. Diese Zustände sind schwierig zu behandeln, und obwohl bekannt ist, daß verschiedene Wirkstoffe eine beschränkte Wirksamkeit haben, wird eine vollständige Schmerzbekämpfung selten erreicht. Die Symptome von neuropathischem Schmerz sind unglaublich heterogen und werden häufig als spontaner schießender und lanzenstichtiger Schmerz oder anhaltender, brennender Schmerz beschrieben. Zusätzlich gibt es Schmerz, der mit normalen nicht-schmerzvollen Empfindungen wie "Nägel und Nadeln" (Parästhesien und Dysästhesien), erhöhter Empfindlichkeit auf Berührung (Hyperästhesie), schmerzvoller Empfindung nach harmloser Reizung (dynamische, statische oder thermische Allodynie), erhöhter Empfindlichkeit auf schädliche Reize (thermische, kalte, mechanische Hyperalgesie), anhaltender Schmerzempfindung nach Entfernung der Reizung (Hyperpathie) oder einer Abwesenheit von oder einem Mangel an selektiven sensorischen Leitungswegen (Hypoalgesie) verbunden ist.

**[0025]** Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich zur Behandlung von anderen Zuständen, die durch selektive Inhibierung von COX-2 vermittelt werden.

**[0026]** Zum Beispiel inhibieren die Verbindungen der Erfindung die zelluläre und neoplastische Transformation und das metastatische Tumorwachstum und sind daher nützlich in der Behandlung von bestimmten krebsartigen Krankheiten wie Dickdarmkrebs und Prostatakrebs. Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Reduzierung der Anzahl von adenomatösen kolorektalen Polypen und reduzieren somit das Risiko der Entwicklung von Dickdarmkrebs. Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Behandlung von Krebs, der mit Überexpression von HER-2/neu assoziiert ist, insbesondere von Brustkrebs.

**[0027]** Verbindungen der Erfindung verhindern ebenfalls neuronale Verletzung durch Inhibierung der Erzeugung von neuronalen freien Radikalen (und damit oxidativem Streß) und sind deshalb von Nutzen in der Behandlung von Schlaganfall; Epilepsie; und epileptischen Anfällen (einschließlich Grand mal, Petit mal, myoklonischer Epilepsie und partieller Anfälle).

**[0028]** Verbindungen der Erfindung hemmen ebenfalls die Prostanoid-induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur und sind deshalb von Nutzen in der Behandlung von Dysmenorrhö und vorzeitigen Wehen.

**[0029]** Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Behandlung von Lebererkrankung wie inflammatorischer Lebererkrankung, zum Beispiel chronischer viraler Hepatitis B, chronischer viraler Hepatitis C, alkoholischer Leberverletzung, primärer Leberzirrhose, Autoimmunhepatitis, nicht-alkoholischer Steatohepatitis und Lebertransplantatabstoßung.

**[0030]** Verbindungen der Erfindung hemmen inflammatorische Prozesse und sind deshalb von Nutzen in der Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis und respiratorischem Distreß-Syndrom; gastrointestinalen Zuständen wie entzündlicher Darmkrankheit, Morbus Crohn, Gastritis, Reizdarmsyndrom und ulzeröser Kolitis; und von der Entzündung bei solchen Krankheiten wie Gefäßerkrankung, Migräne, Periarteritis nodosa, Thyroiditis, aplastischer Anämie, Hodgkin-Krankheit, Sklerodrom, Typ I-Diabetes, Myasthenia gravis, multipler Sklerose, Sorkoidose, nephrotischem Syndrom, Bechet-Syndrom, Polymyositis, Gingivitis, Konjunktivitis und myokardialer Ischämie.

**[0031]** Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich in der Behandlung von ophthalmischen Krankheiten wie Retinitis, Retinopathien, Uveitis und von akuter Verletzung des Augengewebes.

**[0032]** Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich zur Behandlung von kognitiven Störungen wie Demenz, insbesondere degenerativer Demenz (einschließlich Altersdemenz, Alzheimer-Krankheit, Pick-Krankheit, Huntington Chorea, Parkinson-Krankheit und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) und vaskulärer Demenz (einschließlich Multiinfarktdemenz) sowie von Demenz, die mit den Intrakranialraum besetzenden Läsionen, Trauma, Infektionen und verwandten Zuständen verbunden ist (einschließlich HIV-Infektion), Stoffwechsel, Toxinen, Anoxie und Vitaminmangel; und milder kognitiver Beeinträchtigung, die mit dem Altern verbunden ist, insbesondere altersbedingter Gedächtnisverlust.

**[0033]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung stellen wir eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin bereit.

**[0034]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung stellen wir eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zur Verwendung in der Behandlung eines Zustands bereit, der durch COX-2 vermittelt wird.

**[0035]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung stellen wir die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Therapeutikums zur Behandlung eines Zustands bereit, der durch COX-2 vermittelt wird.

**[0036]** Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung stellen wir die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Therapeutikums zur Behandlung einer inflammatorischen Störung bereit.

**[0037]** Es versteht sich, ein Verweis auf die Behandlung sowohl die Behandlung von etablierten Symptomen als auch die prophylaktische Behandlung einschließt, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben.

**[0038]** Man wird einsehen, daß die Verbindungen der Erfindung vorteilhaft in Verbindung mit einem oder mehreren anderen Therapeutika verwendet werden können. Beispiele für geeignete Mittel zur adjunktiven Therapie schließen einen 5HT<sub>1</sub>-Agonisten wie ein Triptan (z.B. Sumatriptan oder Naratriptan) ein; einen Adenosin A1-Agonisten, einen EP-Liganden (z.B. einen EP4-Antagonisten); einen NMDA-Modulator wie einen Glycin-Antagonisten; einen Natriumkanalblocker (z.B. Lamotrigin); einen Substanz P-Antagonisten (z.B. einen NK<sub>1</sub>-Antagonisten); ein Cannabinoid; Acetaminophen oder Phenacetin; einen 5-Lipoxygenase-Inhibitor; einen Leukotrienrezeptorantagonisten; ein DMARD (z.B. Methotrexat); Gabapentin und verwandte Verbindungen; ein tricyclisches Antidepressivum (z.B. Amitryptillin); einen Neuronenstabilisierenden antiepileptischen Wirkstoff; einen mono-aminergen Aufnahmeinhibitor (z.B. Venlafaxin); einen Matrix-Mealloproteinaseinhibitor; einen Stickoxidsynthase-(NOS)-Inhibitor wie einen iNOS- oder nNOS-Inhibitor; einen Inhibitor der Freisetzung oder Wirkung von Tumornekrosefaktor  $\alpha$ ; eine Antikörpertherapie wie eine monoklonale Antikörpertherapie; ein antivirales Mittel wie einen Nukleosidinhibitor (z.B. Lamivudin) oder einen Immunsystemmodulator (z.B. Interferon); ein opioides Analgetikum; ein Lokalanästhetikum; ein Stimulans, einschließlich Koffein; einen H<sub>2</sub>-Antagonisten (z.B. Ranitidin); einen Protonenpumpeninhibitor (z.B. Omeprazol); ein Antacidum (z.B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid); ein Antiflatulenzmittel (z.B. Simethicon); ein Dekongestionsmittel (z.B. Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Oxymetazolin, Epinephrin, Naphazolin, Xylometazolin, Propylhexedrin oder Levo-desoxyephedrin); ein Antihustenmittel (z.B. Codein, Hydrocodon, Carmiphen, Carbetanpentan oder Dextramethorphan); ein Diuretikum; oder ein sedierendes oder nicht-sedierendes Antihistaminikum. Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon in Kombination mit einem oder mehreren anderen Therapeutika umfaßt.

**[0039]** Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze werden zweckmäßig in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht. So stellen wir in einem anderen Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon umfaßt, angepaßt zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin. Solche Zusammensetzungen können zweckmäßig zur Verwendung in herkömmlicher Weise im Gemisch mit einem oder mehreren physiologischen akzeptablen Trägern oder Exzipienten angeboten werden.

**[0040]** Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze können zur Verabreichung in jeder geeigneten Weise formuliert werden. Sie können zum Beispiel zur topischen Verabreichung oder Verabreichung durch Inhalation oder besonders bevorzugt zur oralen, transdermalen oder parenteralen Verabreichung formuliert werden. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in einer solchen Form sein, daß sie eine kontrollierte Freisetzung der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze bewirken kann.

**[0041]** Zur oralen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung die Form von zum Beispiel Tabletten (einschließlich sublingualer Tabletten), Kapseln, Pulver, Lösungen, Sirupen oder Suspensionen annehmen, die durch herkömmliche Mittel mit akzeptablen Exzipienten hergestellt werden.

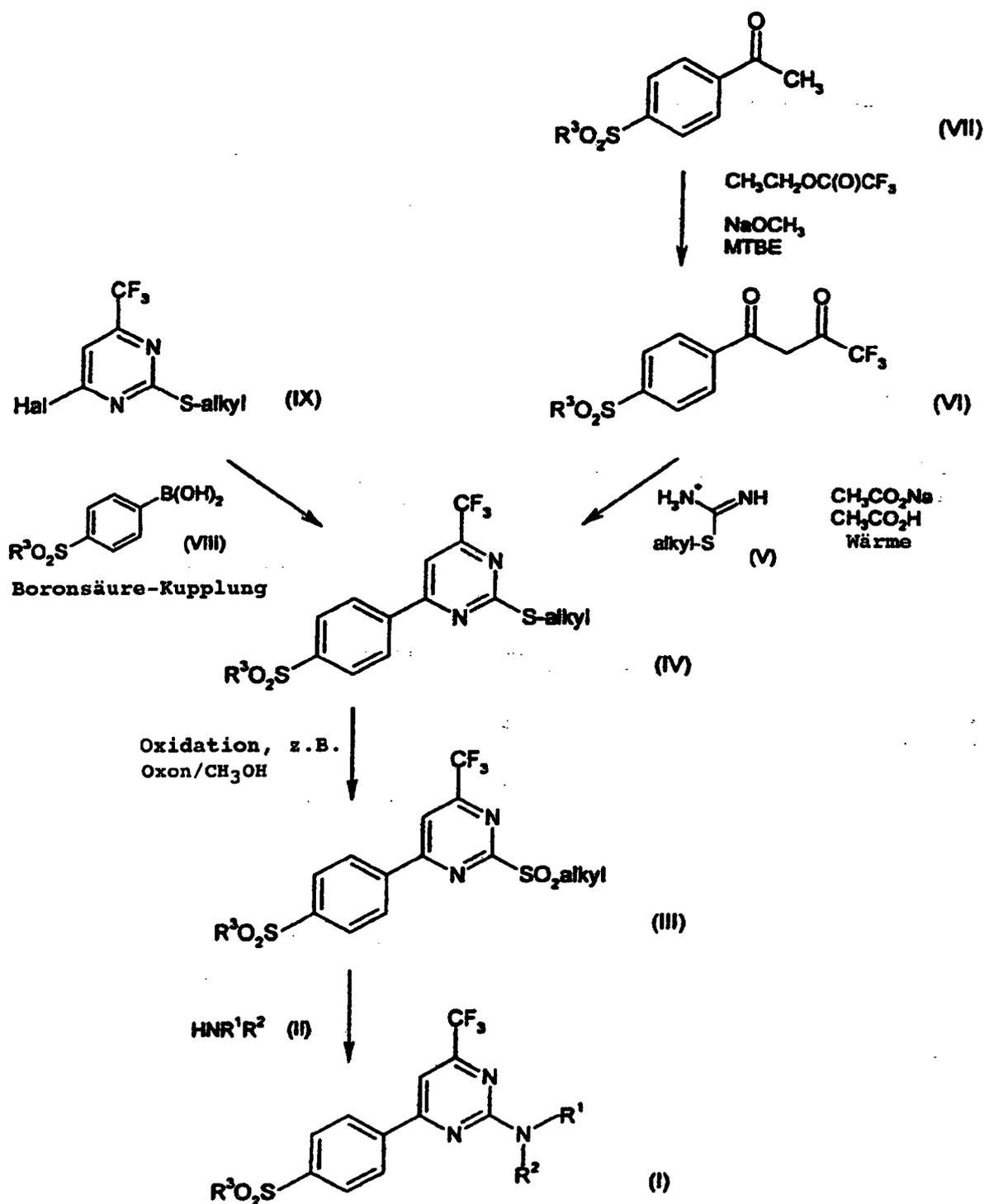
**[0042]** Zur transdermalen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines transdermalen Pflasters wie eines transdermalen iontophoretischen Pflasters angeboten werden.

**[0043]** Zur parenteralen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung als Injektion oder kontinuierliche Infusion (z.B. intravenös, intravaskulär oder subkutan) angeboten werden. Die Zusammensetzungen können solche Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern annehmen und können Formulierungsmittel wie Suspendier-, Stabilisierung- und/oder Dispergiemittel enthalten. Zur Verabreichung durch Injektion können diese die Form einer Einheitsdosisdarreichung oder einer Mehrfachdosisdarreichung annehmen, bevorzugt mit einem zugegebenen Konservierungsmittel.

- [0044]** Alternativ kann der aktive Bestandteil zur parenteralen Verabreichung in Pulverform zur Wiederherichtung mit einem geeigneten Träger sein.
- [0045]** Die Verbindungen der Erfindung können auch als Depotzubereitungen formuliert werden. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (z.B. subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können die Verbindungen der Erfindung zum Beispiel mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (z.B. als Emulsion in einem akzeptablen Öl) oder Ionenaustauscherharzen oder als schwach lösliche Derivate, z.B. als schwach lösliches Salz, formuliert werden.
- [0046]** Wie oben angegeben wurde, können die Verbindungen der Erfindung auch in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden. Die Erfindung stellt somit in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zusammen mit einem weiteren Therapeutikum umfaßt.
- [0047]** Die oben bezeichneten Kombinationen können zweckmäßig zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung angeboten werden, und somit umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination wie oben definiert zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Exzipienten umfassen, einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die individuellen Komponenten solcher Kombinationen können entweder aufeinanderfolgend oder gleichzeitig in getrennten oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.
- [0048]** Wenn eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon in Kombination mit einem zweiten Therapeutikum verwendet wird, das wirksam gegen den gleichen Krankheitszustand ist, kann sich die Dosis jeder Verbindung von derjenigen unterscheiden, wenn die Verbindung allein verwendet wird. Geeignete Dosen werden für die Fachleute leicht ersichtlich sein.
- [0049]** Eine vorgeschlagene tägliche Dosierung einer Verbindung der Formel (I) zur Behandlung des Menschen ist 0,01 bis 500 mg/kg, wie z.B. 0,05 bis 100 mg/kg, z.B. 0,1 bis 50 mg/kg, die zweckmäßig in 1 bis 4 Dosen verabreicht werden kann. Die genaue eingesetzte Dosis wird vom Alter und Zustand des Patienten und dem Verabreichungsweg abhängen. So kann zum Beispiel eine tägliche Dosis von 0,25 bis 10 mg/kg geeignet zur systemischen Verabreichung sein.
- [0050]** Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch akzeptable Salze davon können durch jedes fachbekannte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen analoger Struktur hergestellt werden.
- [0051]** Geeignete Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon folgen.
- [0052]** In Schema 1 sind  $R^1$  bis  $R^3$  wie in Formel (I) oben definiert, wenn nicht anders angegeben; Hal ist ein Halogen wie Cl oder Br; MTBE ist Methyl-t-butylether; und Alkyl ist eine lineare oder verzweigt-kettige Alkyl-Gruppe, zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, s-Butyl- oder t-Butyl-Gruppe.
- [0053]** Bezugnehmend auf Schema 1 wird die Behandlung von Verbindungen der Formel (III) mit einem Amin der Formel (II) zweckmäßig in einem Lösungsmittel wie einem Nitril (z.B. Methylnitril) und bei erhöhter Temperatur (z.B. von ca. 50°C bis zum Rückfluß) durchgeführt. Ein Überschuß desamins kann anstelle des Lösungsmittels verwendet werden.
- [0054]** Alternativ wird die Behandlung von Verbindungen der Formel (III) mit einem Amin der Formel (II) zweckmäßig in einem Lösungsmittel wie einem tertiären Amin (z.B. NMP) und zwischen Umgebungs- und erhöhter Temperatur (z.B. Umgebungstemperatur) durchgeführt. Die Verwendung von zum Beispiel NMP als Lösungsmittel hat den Vorteil, daß nach der Beendigung der Reaktion die gewünschte Verbindung der Formel (I) aus der Reaktionsmischung durch Zugabe von Wasser ausgefällt werden kann, was eine leichtere Isolierung und Reinigung erlaubt.
- [0055]** Zweckmäßig wird die in Schema 1 gezeigte Boronsäure-Kupplung in einem Lösungsmittel wie einem Ether (z.B. 1,2-Dimethoxyethan); in Gegenwart einer Base wie einer anorganischen Base (z.B. Natriumcarbonat); und unter Einsatz eines Palladium-Katalysators wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) durchgeführt.
- [0056]** Zweckmäßig wird die in Schema 1 gezeigte Oxidation unter Verwendung einer Monopersulfat-Verbin-

ung wie Kaliumperoxymonosulfat (als Oxone™ bekannt) bewirkt, und die Reaktion wird in einem Lösungsmittel wie einem wässrigen Alkohol (z.B. wässrigem Methanol) und zwischen  $-78^{\circ}\text{C}$  und Umgebungstemperatur durchgeführt.

Schema 1

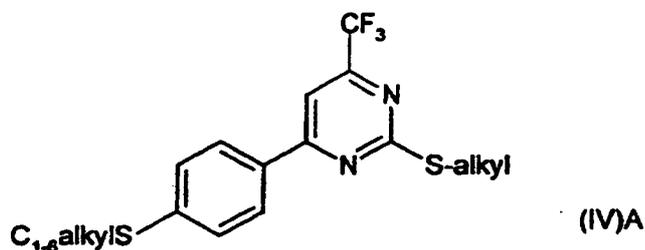


[0057] Bezugnehmen auf Schema 1 wird die Cyclisierung von Dionen der Formel (VI) zum Erhalt der entsprechenden Pyrimidine der Formel (IV) zweckmäßig unter Einsatz eines Thioniumsalses wie 2-Methyl-2-thio-pseudoharnstoffsulfat und unter Rückfluß durchgeführt.

[0058] Die Fachleute werden einsehen, daß bestimmte in Schema 1 beschriebene Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder Zwischenstufen dafür für manche der möglichen Substituenten nicht anwendbar sein mögen.

**[0059]** Die Fachleute werden ferner einsehen, daß es notwendig oder wünschenswert sein kann, die in Schema 1 beschriebenen Umwandlungen in einer unterschiedlichen Reihenfolge von der beschriebenen durchzuführen oder eine oder mehrere der Umwandlungen zu modifizieren, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) bereitzustellen.

**[0060]** In einer Variation von Schema 1 können Verbindungen der Formel (III), worin  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl ist, durch Oxidieren eines Disulfids der Formel (IV)A:



unter hier oben beschriebenen Oxidationsbedingungen hergestellt werden. Disulfide der Formel (IV)A können gemäß den allgemeinen Verfahren von Schema 1 durch Einsatz von Sulfid-Derivaten anstelle der entsprechenden Alkylsulfonyl-Verbindungen der Formel (VII) und (VIII) hergestellt werden.

**[0061]** Die Fachleute werden einsehen, daß Verbindungen der Formel (I) durch gegenseitige Umwandlung unter Verwendung anderer Verbindungen der Formel (I) als Vorläufer hergestellt werden können. Geeignete gegenseitige Umwandlungen wie Alkylierungen sind den Fachleuten allgemein bekannt und werden in vielen Standardlehrbüchern der organischen Chemie beschrieben, zum Beispiel in "Advanced Organic Chemistry" von Jerry March, vierte Auflage (Wiley, 1992). Zum Beispiel können Verbindungen der Formel (I), worin  $R^1$  oder  $R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-6}$ -Alkynyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl oder verbrücktes  $C_{4-12}$ -Cycloalkan ist, durch Alkylieren der entsprechenden Verbindung der Formel (I) hergestellt werden, worin  $R^1$  H ist.

**[0062]** Acylierung von Verbindungen der Formel (I), worin  $R^3$   $NH_2$  ist, um entsprechende acylierte Benzolsulfonamid-Derivate bereitzustellen, kann durch herkömmliche Mittel durchgeführt werden, zum Beispiel durch Einsatz herkömmlicher Acylierungsmittel wie derjenigen, die in "Advanced Organic Chemistry" beschrieben werden, S. 417–424.

**[0063]** Wie die Fachleute einsehen werden, kann es notwendig oder wünschenswert in jeder Stufe in der Synthese von Verbindungen der Formel (I) sein, eine oder mehrere empfindliche Gruppen im Molekül zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu verhindern. Die in der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) verwendeten Schutzgruppen können in herkömmlicher Weise verwendet werden. Siehe zum Beispiel diejenigen, die in "Protective Groups in Organic Synthesis" von Theodora W. Green und Peter G. M. Wuts, zweite Auflage (John Wiley and Sons, 1991) beschrieben werden, das auch Verfahren zur Entfernung solcher Gruppen beschreibt.

**[0064]** Amine der Formel (II) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Literaturverfahren hergestellt werden, wie zum Beispiel durch diejenigen, die in "Comprehensive Organic Transformations; a guide to functional group preparations" von Richard Larock (VCH, 1989) beschrieben werden.

**[0065]** Thioroniumsalze der Formel (V) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Literaturverfahren hergestellt werden, wie zum Beispiel durch diejenigen, die beschrieben werden in A. H. Owens et al., Eur. J. Med. Chem., 1988, 23(3), 295–300.

**[0066]** Acetophenone der Formel (VII) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch herkömmliche Chemie hergestellt werden.

**[0067]** Boronsäuren der Formel (VIII) oder Derivate davon sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Literaturverfahren hergestellt werden, wie zum Beispiel durch diejenigen, die in EP-533268 oder R. Miyaura et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 7508–7510, beschrieben werden.

**[0068]** 4-Halogen-6-trifluormethylpyrimidine der Formel (IX) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Literaturverfahren hergestellt werden, wie zum Beispiel durch diejenigen, die in JP 42014952 (Chem. Abs. Zitat CAN 68: 105224) beschrieben werden.

**[0069]** Bestimmte oben beschriebene Zwischenstufen sind neue Verbindungen, und es versteht sich, daß hier alle neuen Zwischenstufen weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung bilden. Verbindungen der Formeln (III) und (IV) sind Schlüsselzwischenstufen und stellen einen besonderen Aspekt der vorliegenden Erfindung dar.

**[0070]** Zweckmäßig werden Verbindungen der Erfindung nach Aufarbeitung in Form der freien Base isoliert. Pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze der Verbindungen der Erfindung können unter Verwendung herkömmlicher Mittel hergestellt werden.

**[0071]** Solvate (z.B. Hydrate) einer Verbindung der Erfindung können während des Aufarbeitungsverfahrens aus einem der zuvor genannten Verfahrensschritte gebildet werden.

**[0072]** Die nachfolgenden Zwischenstufen und Beispiele veranschaulichen die Erfindung, aber beschränken die Erfindung in keiner Weise. Alle Temperaturen sind in °C. Flash-Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Merck 9385-Kieselerde durchgeführt. Festphasenextraktion-(SPE)-Chromatographie wurde unter Verwendung von Varian Mega Bond Elut(Si)-Kartuschen (Anachem) unter 15 mmHg Vakuum mit stufenweiser Gradientenelution durchgeführt. Dünnschichtchromatographie (DC) wurde an Kieselerdeplatten durchgeführt. Zusätzlich zu den bereits definierten werden die folgenden Abkürzungen verwendet: Me, Methyl; Ac, Acyl; DMSO, Dimethylsulfoxid; TFA, Trifluoressigsäure; DME, Dimethoxyethan; THF, Tetrahydrofuran; DCM, Dichlormethan; NMP, N-Methylpyrrolidon; und MTBE, Methyl-t-butylether.

#### Zwischenstufe 1

##### 4,4,4-Trifluor-1-[4-(methylthio)phenyl]butan-1,3-dion

**[0073]** Zu einer Lösung aus Ethyltrifluoressigsäure (7,95 ml, 1,1 Äq) in MTBE (125 ml) wurde 25%iges Natriummethoxid in Methanol (16 ml, 1,2 Äq) getropft. 4-Methylthioacetophenon (Aldrich, 10 g, 0,06 mol) wurde portionsweise hinzugegeben und die Mischung bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. 2 N Salzsäure (40 ml) wurde vorsichtig hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), um einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben. Der orangefarbene Feststoff wurde aus heißem Isopropanol umkristallisiert, um die Titelverbindung als gelben kristallinen Feststoff zu ergeben (11,25 g, 71%).  
MH- 261.

#### Zwischenstufe 2

##### 2-(Methylthio)-4-[4-(methylthio)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin

**[0074]** Zu einer Mischung aus 4,4,4-Trifluor-1-[4-(methylthio)phenyl]butan-1,3-dion (5 g) und 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoffsulfat (5,1 g, 0,98 Äq) und Essigsäure (100 ml) wurde Natriumacetat (3 g, 2 Äq) gegeben und für 8 h refluxiert. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und mit Wasser (100 ml) versetzt, um einen Feststoff zu ergeben, der durch Filtration isoliert wurde, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu ergeben (5,8 g, quantitativ).  
MH+ 317.

#### Zwischenstufe 3

##### 2-(Methylthio)-4-[4-(methylthio)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin

**[0075]** Eine Mischung aus 4-Chlor-2-methylthio-6-(trifluormethyl)pyrimidin (ButtPark Ltd., 2,86 g, 14,55 mmol), 4-(Methylthio)phenylboronsäure (Aldrich, 2,83 g, 1,1 Äq), Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium(0) (0,2 g) und Natriumcarbonat (4,04 g, 2,6 Äq) in DME (200 ml) und Wasser (100 ml) wurde unter Rühren unter N<sub>2</sub> für 24 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und die resultierende Mischung zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum zu einem violetten Feststoff aufkonzentriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie mit Cyclohexan:Ethylacetat (6:1) als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als gelben kristallinen Feststoff (3,86 g, 84%).  
MH+ 317.

DC SiO<sub>2</sub> Cyclohexan:Ethylacetat (3:1) Rf 0,75 UV<sub>254</sub>.

## Zwischenstufe 4

## 2-(Methylsulfonyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin

**[0076]** Zu einer Lösung aus 2-(Methylthio)-4-[4-(methylthio)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin (5,78 g) in MeOH (500 ml) wurde eine Lösung aus OXONE™ (Aldrich, 56,23 g, 5 Äq) in Wasser (200 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt, im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt (2 × 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum zu einem cremefarbenen Feststoff aufkonzentriert, der mit heißem Isopropanol zum Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (5,6 g, 80%) verrieben wurde.

MH+ 381.

DC SiO<sub>2</sub> Ethylacetat:Cyclohexan (1:1) Rf 0,45.

## Beispiel 1

## N-Cyclopentyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin

**[0077]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-(Methylsulfonyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin (0,50 g, 1,31 mmol) in MeCN (10 ml) wurde Cyclopentylamin (0,34 g) gegeben und die resultierende Lösung für 18 h refluxiert. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand zwischen 2 N HCl und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 2 N HCl und dann Wasser gewaschen und im Vakuum zu einem gelben Öl aufkonzentriert. Dieses Öl wurde durch SPE-Chromatographie mit Cyclohexan:Ethylacetat (3:1) als Elutionsmittel gereinigt. Aufkonzentrieren im Vakuum der kombinierten Fraktionen, die reines Produkt enthielten, ergab Kristalle, die durch Filtration isoliert wurden, um die Titelverbindung als weißen kristallinen Feststoff zu ergeben (0,21 g, 53%).

MH+ 386.

## Beispiel 2

## N-Cyclohexyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin

**[0078]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-(Methylsulfonyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin (0,50 g, 1,31 mmol) in MeCN (10 ml) wurde Cyclohexylamin (0,50 ml) gegeben und die resultierende Lösung für 26 h refluxiert. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand zwischen 2 N HCl und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 2 N HCl und dann Wasser gewaschen und im Vakuum zu einem cremefarbenen Feststoff aufkonzentriert. Dieser Feststoff wurde aus 5% AcOH/MeOH kristallisiert und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (0,27 g, 52%).

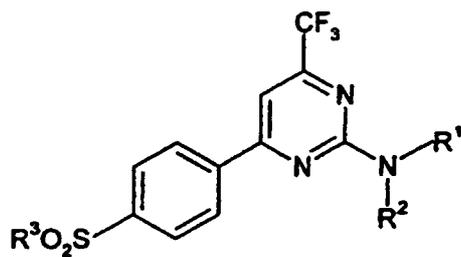
MH+ 400.

## Beispiele 3 bis 30

**[0079]** Beispiele 3 bis 30, wie in der folgenden Tabelle 1 gezeigt, wurden in der für die Beispiele 1 und 2 beschriebenen Weise hergestellt. Nach Wunsch zur Klarheit erscheinen die folgenden Symbole in Tabelle 1:

- eine offene Klammer, (, wird zur Markierung der Bindung zwischen dem Substituenten und dem Stickstoffatom verwendet, an das er gebunden ist; und
- ein Stern, \*, -bezeichnet ein chirales Zentrum.

Tabelle 1



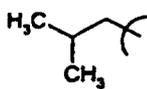
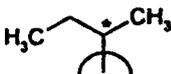
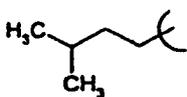
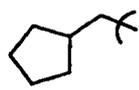
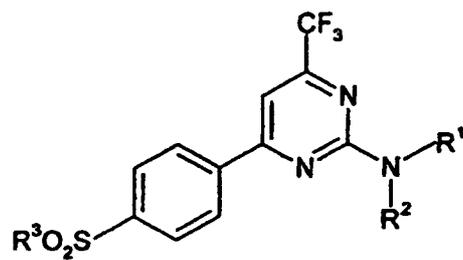
Bsp.	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	MS
3	Ethyl	H	CH <sub>3</sub>	Lit. 1
4	n-Propyl	H	CH <sub>3</sub>	MH+ 360
5	n-Butyl	H	CH <sub>3</sub>	MH- 373
6	n-Pentyl	H	CH <sub>3</sub>	MH+ 388
7	i-Propyl	H	CH <sub>3</sub>	MH+ 360
8		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 374
9		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 374
10		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 388
11		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 388
12	Cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	MH- 357
13	Cyclobutyl	H	CH <sub>3</sub>	MH- 370
14	Cyclopentyl	H	CH <sub>3</sub>	MH+ 386
15	Cyclohexyl	H	CH <sub>3</sub>	MH+ 400
16	Cycloheptyl	H	CH <sub>3</sub>	MH+ 414
17	Cyclooctyl	H	CH <sub>3</sub>	MH+ 428
18		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 400

Tabelle 1 (Fortsetzung)



(I)

Bsp.	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	MS
19		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 414
20		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 428
21		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 412
22		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 412
23		H	CH <sub>3</sub>	MH+ 452
24	Cyclopentylcyclohexyl	Methyl	CH <sub>3</sub>	MH+ 414
25	Cyclopentyl	Cyclopentyl	CH <sub>3</sub>	MH+ 374
26		Methyl	CH <sub>3</sub>	MH+ ?
27		H	CH <sub>3</sub>	MH+ ?
28		Cyclohexyl	CH <sub>3</sub>	MH+ ?
29		Ethyl	CH <sub>3</sub>	MH+ ?
30		H	CH <sub>3</sub>	MH+ ?

Lit. 1 DC SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), Rf 0,25

## Beispiel 8

## N-Isobutyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin

**[0080]** Wie oben in Tabelle 1 angegeben, wurde Beispiel 8 in der für die Beispiele 1 und 2 beschriebenen Weise hergestellt, das heißt unter Verwendung von MeCn als Lösungsmittel und unter Refluxieren der Reaktion. Die Titelverbindung wurde auch unter Verwendung von NMP als Lösungsmittel wie folgt hergestellt:

Eine Mischung aus 2-(Methylsulfonyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin (1 g, 2,629 mmol) und Isobutylamin (0,52 ml) in NMP (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur für 18 h gerührt. Wasser (100 ml) wurde dann hinzugegeben, und die resultierende Ausfällung durch Filtration aufgefangen und getrocknet (0,85 g). Verreiben dieses Materials mit Ether/Cyclohexan ergab die Titelverbindung als farblosen Feststoff (0,62 g).

MH+ 374.

## Beispiel 31

## N-(Cyclobutylmethyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin

**[0081]** Eine Mischung aus 2-(Methylsulfonyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin (0,5 g, 1,314 mmol) und (Cyclobutylmethyl)amin (0,24 g) in NMP (5 ml) wurde bei Umgebungstemperatur für 18 h gerührt. Wasser (50 ml) wurde dann hinzugegeben, und die resultierende Ausfällung wurde durch Filtration aufgefangen und getrocknet, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff (0,434 g) zu ergeben.

MH+ 384.

## Beispiel 32 – Tabletten

a) Verbindung der Erfindung	5,0 mg
Lactose	95,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	90,0 mg
Vernetztes Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Verpressungsgewicht	200,0 mg

**[0082]** Die Verbindung der Erfindung, mikrokristalline Cellulose, Lactose und vernetztes Polyvinylpyrrolidon werden durch ein 500 µm-Sieb gesiebt und in einem geeigneten Mischer vermischt. Das Magnesiumstearat wird durch ein 250 µm-Sieb gesiebt und mit der aktiven Mischung vermischt. Die Mischung wird zu Tabletten unter Verwendung geeigneter Stempel verpreßt.

b) Verbindung der Erfindung	5,0 mg
Lactose	165,0 mg
Vorgequollene Stärke	20,0 mg
Vernetztes Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Verpressungsgewicht	200,0 mg

**[0083]** Die Verbindung der Erfindung, Lactose und vorgequollene Stärke werden zusammen vermischt und mit Wasser granuliert. Die feuchte Masse wird getrocknet und gemahlen. Das Magnesiumstearat und vernetztes Polyvinylpyrrolidon werden durch ein 250 µm-Sieb gesiebt und mit dem Granulat vermischt. Die resultierende Mischung wird unter Verwendung geeigneter Tablettenstempel verpreßt.

## Beispiel 33 – Kapseln

a) Verbindung der Erfindung	5,0 mg
Lactose	193,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Füllgewicht	200,0 mg

**[0084]** Die Verbindung der Erfindung und vorgequollene Stärke werden durch ein 500 µm-Sieb gesiebt, zusammen vermischt und mit Magnesiumstearat geschmiert (gesiebt durch ein 250 µm-Sieb). Die Mischung wird in Hartgelatine kapseln geeigneter Größe gefüllt.

b) Verbindung der Erfindung	5,0 mg
Lactose	177,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
Vernetztes Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Füllgewicht	200,0 mg

**[0085]** Die Verbindung der Erfindung und Lactose werden zusammen vermischt und mit einer Lösung aus Polyvinylpyrrolidon granuliert. Die feuchte Masse wird getrocknet und gemahlen. Das Magnesiumstearat und vernetztes Polyvinylpyrrolidon werden durch ein 250 µm-Sieb gesiebt und mit den Granalien vermischt. Die resultierende Mischung wird in Hartgelatine kapseln geeigneter Größe gefüllt.

#### Beispiel 34 – Sirup

a) Verbindung der Erfindung	5,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	45,0 mg
Propylhydroxybenzoat	1,5 mg
Butylhydroxybenzoat	0,75 mg
Saccharinnatrium	5,0 mg
Sorbit-Lösung	1,0 ml
Geeignete Puffer	in geeigneter Menge
Geeignete Geschmacksstoffe	in geeigneter Menge
Gereinigtes Wasser auf	10,0 ml

**[0086]** Die Hydroxypropylmethylcellulose wird in einem Teil des heißen gereinigten Wassers zusammen mit den Hydroxybenzoaten dispergiert, und man läßt die Lösung auf Umgebungstemperatur abkühlen. Das Saccharinnatrium, Geschmacksstoffe und Sorbit-Lösung werden zur Masselösung gegeben. Die Verbindung der Erfindung wird in einem Teil des verbleibenden Wassers gelöst und zur Masselösung gegeben. Geeignete Puffer können zur Regelung des pH im Bereich maximaler Stabilität hinzugegeben werden. Die Lösung wird zum Volumen aufgefüllt, filtriert und in geeignete Behälter gefüllt.

#### Beispiel 35 – Injektionsformulierung

	% G/V
Verbindung der Erfindung	1,00
Wasser für Injektionen B. P. auf	100,00

**[0087]** Natriumchlorid kann zur Einstellung der Tonizität der Lösung hinzugegeben werden, und der pH kann auf denjenigen maximaler Stabilität und/oder zu Erleichterung der Lösung der Verbindung der Erfindung unter Verwendung von verdünnter Säure oder verdünntem Alkali oder durch Zugabe geeigneter Puffersalze eingestellt werden. Solubilisatoren wie Verschnittmittel können auch zur Erleichterung der Lösung der Verbindung der Erfindung hinzugegeben werden. Antioxidationsmittel und metallkomplexierende Salze können auch eingeschlossen werden. Die Lösung wird geklärt, zum Endvolumen mit Wasser aufgefüllt und der pH erneut gemessen und nach Bedarf eingestellt, um 10 mg/ml der Verbindung der Formel (I) bereitzustellen.

**[0088]** Die Lösung kann zur Injektion verpackt werden, zum Beispiel durch Einfüllen und Versiegeln in Ampullen, Fläschchen oder Spritzen. Die Ampullen, Fläschchen oder Spritzen können aseptisch gefüllt werden (z.B. kann die Lösung durch Filtration sterilisiert und in sterile Ampullen unter aseptischen Bedingungen gefüllt werden) und/oder zuletzt sterilisiert werden (z.B. durch Erwärmen in einem Autoklaven unter Verwendung eines der akzeptablen Zyklen). Die Lösung kann unter einer inerten Atmosphäre aus Stickstoff verpackt werden.

**[0089]** Bevorzugt wird die Lösung in Ampullen gefüllt, durch Verschmelzen des Glases versiegelt und zuletzt sterilisiert.

**[0090]** Weitere sterile Formulierungen werden in einer ähnlichen Weise hergestellt, die 0,5, 2,0 und 5% G/V der Verbindung der Erfindung enthalten, um 5, 20 bzw. 50 mg/ml der Verbindung der Erfindung bereitzustellen.

## Biologische Daten

## Zellbasierter Test

**[0091]** Die inhibitorische Aktivität gegen humanes COX-1- und COX-2 wurde in COS-Zellen bewertet, die stabil mit cDNA für humanes COX-1 und humanes COX-2 transfiziert worden waren. 24 Stunden vor dem Experiment wurden COS-Zellen aus den 175 cm<sup>2</sup>-Kolben, in denen sie gezüchtet wurden, auf Zellkulturplatten mit 24 Vertiefungen unter Verwendung des folgenden Verfahrens übertragen. Das Inkubationsmedium (Dulbeccos modifiziertes Eagles-Medium (DMEM), ergänzt mit hitzeaktiviertem fötalem Kälberserum (10% V/V), Penicillin (100 IE/ml), Streptomycin (100 µg/ml) und Geneticin (600 µ/ml)) wurde aus einem Kolben mit konfluenten Zellen entfernt (1 Kolben bei Konfluenz enthält ca.  $1 \times 10^7$  Zellen). 5 ml phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) wurden in den Kolben zum Spülen der Zellen gegeben. Nach Verwerfen des PBS wurden die Zellen dann mit 5 ml Trypsin für 5 Minuten in einem Inkubator (37°) inkubiert. Der Kolben wurde dann aus dem Inkubator entfernt und mit 5 ml frischem Inkubationsmedium versetzt. Der Inhalt des Kolbens wurde in einen 250 ml-Sterilbehälter überführt und das Volumen des Inkubationsmediums anschließend auf 100 ml aufgefüllt. 1 ml Zellsuspension wurde in jede Vertiefung von Zellkulturplatten mit 4 × 24 Vertiefungen pipettiert. Die Platten wurden dann in einen Inkubator (37°C, 95% Luft/5% CO<sub>2</sub>) über Nacht gestellt. Falls mehr als ein Kolben mit Zellen erforderlich war, wurden die Zellen aus den individuellen Kolben vor der Abgabe in die Platten mit 24 Vertiefungen vereinigt.

**[0092]** Nach der Inkubation über Nacht wurde das Inkubationsmedium vollständig aus den Zellkulturplatten mit 24 Vertiefungen entfernt und gegen 250 µl frisches DMEM (37°C) ersetzt. Die Testverbindungen wurden auf das 150-fache der erforderlichen Testkonzentration in DMSO angesetzt und zu den Vertiefungen in einem Volumen von 1 µl gegeben. Die Platten wurden vorsichtig durch Schwenken vermischt und dann in einen Inkubator für 1 Stunde gestellt (37°C, 95% Luft/5% CO<sub>2</sub>). Nach dem Inkubationszeitraum wurden 10 µl Arachidonsäure (750 µM) zu jeder Vertiefung auf eine Endkonzentration von Arachidonsäure von 30 µM gegeben. Die Platten wurden dann für weitere 10 Minuten inkubiert, worauf das Inkubationsmedium aus jeder Vertiefung der Platten entfernt und bei -20°C vor der Bestimmung von Prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)-Spiegeln unter Verwendung eines Enzymimmunoassays gelagert wurde. Die inhibitorische Wirksamkeit der Testverbindung wurde als IC<sub>50</sub>-Wert ausgedrückt, der als die Konzentration der Verbindung definiert ist, die zur Inhibierung der PGE<sub>2</sub>-Freisetzung aus den Zellen um 50% erforderlich ist. Das Selektivitätsverhältnis der Inhibierung von COX-1 gegenüber COX-2 wurde durch Vergleich der jeweiligen IC<sub>50</sub>-Wert berechnet.

**[0093]** Die folgenden IC<sub>50</sub>-Werte zur Inhibierung von COX-2 und COX-1 wurden aus dem Zell-basierten Test für Verbindungen der Erfindung erhalten:

Beispiel Nr.	COX-2: IC <sub>50</sub> (nM)	COX-1: IC <sub>50</sub> (nM)
1	0,1	>24 550
2	0,5	>58 400
8	2	>66 000

## Mikrosomaler Test

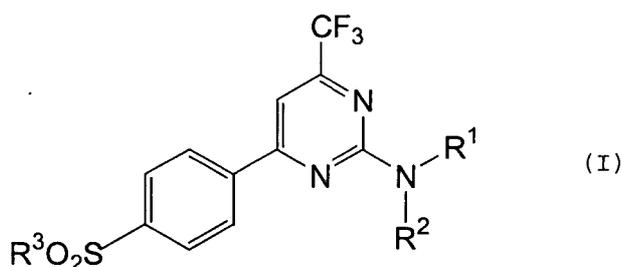
**[0094]** Die inhibitorische Aktivität gegen mikrosomales h-COX2 wurde gegenüber einer mikrosomalen Zubereitung aus mit Baculovirus infizierten SF9-Zellen bewertet. Eine Teilmenge der mikrosomalen Zubereitung wurde langsam auf Eis aufgetaut und eine 1/40 000-Verdünnung daraus in Testpuffer (steriles Wasser, entgast mit Argon, enthaltend 100 mM HEPES (pH 7,4), 10 mM EDTA (pH 7,4), 1 mM Phenol, 1 mM reduziertes Glutathion, 20 mg/ml Gelatine und 0,001 mM Hematin) hergestellt. Nach Verdünnung wurde die Enzymlösung dann für 5 s ultraschallbehandelt (Branson-Ultraschallvorrichtung, Einstellung 4, 1 cm Spitze), um eine homogene Suspension sicherzustellen. 155 µl Enzymlösung wurden dann in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen gegeben, die entweder 5 µl Testverbindung (40-fache erforderliche Testkonzentration) oder 5 µl DMSO für Kontrollen enthielt. Die Platten wurden dann vermischt und bei Raumtemperatur für 1 h inkubiert. Nach dem Inkubationszeitraum wurden 40 µl 0,5 µM Arachidonsäure zu jeder Vertiefung gegeben, um eine Endkonzentration von 0,1 µM zu ergeben. Die Platten wurden dann vermischt und für genau 10 Minuten (Raumtemperatur) vor Zugabe von 25 µl 1 M HCl (Salzsäure) zu jeder Vertiefung zur Beendigung der Reaktion inkubiert. 25 µl 1 M NaOH (Natriumhydroxid) wurden dann zu jeder Vertiefung zur Neutralisierung der Lösung vor der Bestimmung der PGE<sub>2</sub>-Spiegel durch Enzymimmunoassay (EIA) hinzugegeben.

[0095] Die folgenden  $IC_{50}$ -Werte zur Inhibierung von COX-2 und COX-1 wurden aus dem mikrosomalen Test für Verbindungen der Erfindung erhalten:

Beispiel Nr.	COX-2: $IC_{50}$ (nM)	COX-1: $IC_{50}$ (nM)
8	12	>100 000
31	<1	>100 000

### Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



und pharmazeutisch akzeptable Salze davon, worin:

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig aus H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-6}$ -Alkynyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl oder verbrücktem  $C_{4-12}$ -Cycloalkan ausgewählt sind; und  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $NH_2$  ist.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin  $R^1$  H ist.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, worin  $R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl ist.

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl ist.

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin  $R^1$  H ist;  $R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl ist; und  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl ist.

6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin  $R^1$  H ist;  $R^2$   $C_{3-10}$ -Cycloalkylmethyl oder verzweigt-kettiges  $C_{3-6}$ -Alkyl ist; und  $R^3$   $C_{1-6}$ -Alkyl ist.

7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Vertretern besteht:

N-Cyclopentyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin;

N-Cyclohexyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin;

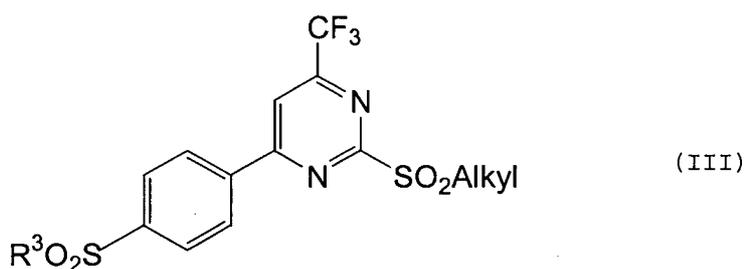
N-Isobutyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin; oder

N-(Cyclobutylmethyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin-2-amin;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und von pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, welches folgende Schritte umfaßt:

(A) Umsetzen eines Amins  $HNR^1R^2$  der Formel (II) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (III):



oder einem geschützten Derivat davon; oder

(B) gegenseitige Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) zu einer anderen Verbindung der Formel (I);  
oder  
(C) Entschützen eines geschützten Derivats der Verbindung der Formel (I); und  
gegebenenfalls Umwandeln von Verbindungen der Formel (I), die durch eines der Verfahren (A) bis (C) hergestellt werden, zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert im Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Trägers oder Exzipienten umfaßt.

10. Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin.

11. Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutisch akzeptables Salz davon wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert zur Verwendung in der Behandlung eines Zustands, der durch COX-2 vermittelt wird.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert zur Herstellung eines Therapeutikums zur Behandlung eines Zustands, der durch COX-2 vermittelt wird.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert zur Herstellung eines Therapeutikums zur Behandlung einer inflammatorischen Störung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen