



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 22 656 T2 2004.05.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 944 616 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 22 656.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB97/03154

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 912 370.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/022460

(86) PCT-Anmeldetag: 17.11.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 28.05.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 29.09.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 04.06.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 13.05.2004

(51) Int Cl.⁷: C07D 401/12

C07D 413/12, C07D 413/14, C07D 417/14,
A61K 31/44

(30) Unionspriorität:

9623860 15.11.1996 GB
9708062 22.04.1997 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Darwin Discovery Ltd., Slough, Berkshire, GB

(72) Erfinder:

DYKE, Hazel Joan, Cambridge CB4 4WE, GB;
MONTANA, John Gary, Cambrigde CB4 4WE, GB

(74) Vertreter:

Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80803
München

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE ARYLCARBOXAMIDE UND IHRE THERAPEUTISCHE VERWENDUNG

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**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, Verfahren zu ihrer Herstellung und Formulierung und die Verwendung als Pharmazeutika.

Hintergrund der Erfindung

[0002] 2-Thienylbenzoxazole mit aggregationshemmender Wirksamkeit sind in Eur. J. Med. Chem. (1994) 29: 75 beschrieben.

[0003] EP-A-0116938 und J. Med. Chem. (1987) 30, 62 beschreiben Heteroaryloxycarboxamide als Lipolyse-Inhibitoren, die bei der Behandlung von ischämischer Herzerkrankung und der Hypertriglyceridämie von Nutzen sind.

[0004] WO-A-9406783 und WO-A-9406782 beschreiben Heteroarylsulfonamide mit insektizider, nematozider, akarizider und fungizider Wirksamkeit.

[0005] WO-A-9604251 beschreibt Aryloxyderivate von Heteroaryl-Verbindungen als Bradykinin-Inhibitoren.

[0006] Heteroaryl-Verbindungen werden als Fibrinogen-Antagonisten in WO-A-9408962 beschrieben.

[0007] EP-A-0498722 beschreibt Amidderivate von Heteroaryl-Verbindungen.

[0008] Chinoxaline werden als leistungsfördernde Mittel für Tiere in EP-A-0456067 offenbart.

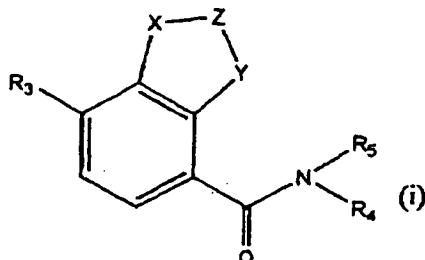
[0009] Benzimidazole werden als Dopamin-Antagonisten in WO-A-9422839 beschrieben.

[0010] DE-A-4237617 offenbart Imidazole als Antiparasitika. Benzoxazole als Inhibitoren von PDE IV werden in WO 96/11917 offenbart.

[0011] Phosphodiesterasen (PDE) und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), deren Wirkungsweisen und der therapeutische Nutzen von Inhibitoren hierfür sind in WO-A-9720833 und PCT/GB97/01361 beschrieben, deren Inhalt hier durch Bezugnahme aufgenommen wird. Die gleichen Dokumente offenbaren Carboxamide, die als PDE und TNF-Inhibitoren verwendbar sind.

Zusammenfassung der Erfindung

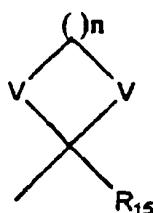
[0012] Die Erfindung ist auf die pharmazeutische Verwendung einer Verbindung der nachstehenden Formel (i) zur Behandlung von Krankheitszuständen gerichtet, z. B. Krankheitszuständen, die mit Proteinen assoziiert sind, die die Zellaktivität vermitteln, z. B. durch Inhibierung von Tumor-Nekrose-Faktor und/oder durch Inhibition von Phosphodiesterase IV. Nach der Erfindung weisen die neuen Verbindungen die Formel (i) auf:



worin (1) X N ist und (a) Z =CR₁-CR₂= ist und Y N ist, (b) Z =CR₁- ist und Y O, S oder NR₄ ist oder (c) Z =CR₁-N= ist und Y CR₂ ist oder (2) X NR₄ ist, Z -CR₁= ist und Y N ist;

Q O oder S ist;

R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und jeweils COR₆, C(=NOR₆)R₁₃, Alkyl-C(=NOR₆)R₁₃, NR₈R₉, CON(R₆)₂, Halogen, CF₃, CN, CO₂H, CO₂R₁₀, R₆, COhet, worin het ein heterocyclischer Ring (wie Morpholin oder Piperidin) ist, der über ein N-Atom im Ring gebunden und gegebenenfalls mit einem oder mehreren R₁₄ substituiert ist, oder



sind;

R₃ OH, Thioalkyl oder C₁₋₆-Alkoxy oder Cycloalkoxy ist, die jeweils gegebenenfalls mit einem oder mehreren

Halogenen substituiert sind;

R_4 H oder Alkyl ist;

R_5 Aryl oder Heteroaryl ist, die jeweils gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein können, die ausgewählt sind aus Halogen, gegebenenfalls Halogen-substituiertem Alkyl, Hydroxy, gegebenenfalls Halogensubstituiertem Alkoxy, CO_2H , CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, COR_{10} , SO_2R_{10} , $SO_2NR_{11}R_{12}$, NR_8R_9 und CN; jedes R_6 unabhängig H oder eine Gruppe ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl und Heterocycloalkyl ist, wobei jede der Gruppen gegebenenfalls an jedweder Position mit R_7 substituiert ist;

R_7 Alkyl, Hydroxy, OR_{10} , NR_8R_9 , CN, CO_2H , CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$ oder COR_{10} ist;

R_8 H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aryl carbonyl, Heteroaryl carbonyl, Heterocyclo carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroaryl sulfonyl oder Heterocyclosulfonyl ist, R_9 H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Aralkyl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl ist oder NR_8R_9 ein heterocyclischer Ring (wie Morpholin oder Piperidin) ist, der gegebenenfalls mit R_{14} substituiert ist;

R_{10} Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl ist;

R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und jeweils H oder R_{10} darstellen;

R_{13} R_{10} ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren R_7 substituiert ist;

R_{14} Alkyl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl ist; und

R_{15} Alkyl ist, V O oder S ist und n 2 bis 4 ist; mit der Maßgabe, dass, wenn

X N ist, $Z = CR_1 -$ ist und Y NR_4 ist,

X N ist, $Z = CR_1 - N =$ ist und Y CR_2 ist, oder

X NR_4 ist, $Z - CR_1 =$ ist und Y N ist,

dann R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und jeweils $C(=NOR_6)R_{13}$, Alkyl- $C(=NOR_6)R_{13}$, Halogen oder CF_3 sind,

und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

[0013] Verbindungen der Erfindung weisen einen bicyclischen Arylkern auf. In Abhängigkeit von den Definitionen von X, Y und Z sind es (1a) Chinoxaline, (1b) Benzoxazole, Benzthiazole oder Benzimidazole, (1c) Chinazoline oder (2) Benzimidazole (anders substituiert als die von 1b). Bevorzugte Verbindungen sind in den Unteransprüchen definiert.

Beschreibung der Erfindung

[0014] Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze sind pharmazeutisch verträgliche Basensalze und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze. Bestimmte Verbindungen der Formel (i), die eine saure Gruppe enthalten, bilden Basensalze. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Basensalze umfassen Metallsalze, z. B. Alkalimetallsalze, beispielsweise Natriumsalze, oder organische Aminsalze, z. B. die mit Ethylendiamin gebildeten.

[0015] Bestimmte Verbindungen der Formel (i), welche eine Aminogruppe enthalten, bilden Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze umfassen pharmazeutisch verträgliche anorganische Salze, z. B. das Sulfat, Nitrat, Phosphat, Borat, Hydrochlorid und Hydrobromid, und pharmazeutisch verträgliche organische Säureadditionssalze, wie z. B. Acetat, Tartrat, Maleat, Citrat, Succinat, Benzoat, Ascorbat, Methansulfat, α -Ketoglutarat, α -Glycerophosphat und Glucose-1-phosphat. Die pharmazeutisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel (i) werden nach herkömmlichen Verfahren hergestellt.

[0016] Es wird für Fachleute verständlich sein, dass einige der Verbindungen der Formel (i) in mehr als einer tautomeren Form vorliegen können. Diese Erfindung umfasst alle tautomeren Formen. Es wird verständlich sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome enthalten können. Die Anwesenheit eines oder mehrerer der Asymmetriezentren in einer Verbindung der Formel (i) kann zu Stereoisomeren führen und in jedem Fall soll die Erfindung alle solche Stereoisomere, einschließlich Enantiomeren und Diastereomeren und Mischungen, einschließlich racemischer Mischungen davon umfassen.

[0017] Wenn hier gebraucht, schließt der Begriff Alkyl, ob allein gebraucht oder als Teil einer anderen Gruppe gebraucht, geradkettige und verzweigtkettige Alkylgruppen ein, die bis zu 6 Atome enthalten. Alkoxy bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Cycloalkyl beinhaltet ein nicht aromatisches, cyclisches oder multicyclisches Ringsystem von etwa 3 bis 10 Kohlenstoffatomen. Das cyclische Alkyl kann gegebenenfalls teilweise ungesättigt sein. Cycloalkoxy bedeutet eine Cycloalkyl-O-Gruppe, in der Cycloalkyl wie vorstehend definiert ist. Aryl bedeutet eine aromatische, monocyclische oder multicyclische, carbocyclische Gruppe, die etwa 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält. Arylalkyl bedeutet eine Arylalkylgruppe, in der Aryl und Alkyl wie hier beschrieben sind. Heteroarylalkyl bedeutet eine Heteroaryl-Alkylgruppe und Heterocycloalkyl bedeutet eine Heterocyclo-Alkylgruppe. Alkylcarbonyl bedeutet eine Alkyl-CO-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Arylcarbonyl bedeutet eine Aryl-CO-Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor be-

schrieben ist. Heteroarylcarbonyl bedeutet eine Heteroaryl-CO-Gruppe und Heterocyclocarbonyl bedeutet eine Heterocyclo-CO-Gruppe. Arylsulfonyl bedeutet eine Aryl-SO₂ Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Heteroarylsulfonyl bedeutet eine Heteroaryl-SO₂ Gruppe und Heterocyclosulfonyl bedeutet eine Heterocyclo-SO₂-Gruppe. Alkoxy carbonyl bedeutet eine Alkyloxy-CO-Gruppe, in der die Alkoxygruppe wie zuvor beschrieben ist. Alkylsulfonyl bedeutet eine Alkyl-SO₂-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Ein heterocyclischer Ring bedeutet ein etwa 5- bis etwa 10-gliedriges, monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem (welches gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann), worin eines oder mehrere der Atome in dem Ringsystem ein anderes Element als Kohlenstoff sind, ausgewählt aus Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen. Heteroaryl bedeutet ein etwa 5- bis etwa 10-gliedriges, aromatisches, monocyclisches oder multicyclisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem, in dem eines oder mehrere der Atome in dem Ringsystem ein anderes Element als Kohlenstoff sind, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel; falls gewünscht, kann ein N-Atom in Form von N-Oxid vorliegen. Heterocyclo bedeutet ein etwa 5- bis etwa 10-gliedriges, gesättigtes oder partiell gesättigtes, monocyclisches oder multicyclisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem, in dem eines oder mehrere der Atome in dem Ringsystem ein anderes Element als Kohlenstoff sind, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0018] "TNF-vermittelte Krankheit oder Krankheitszustände" bedeutet irgendwelche und alle Krankheitszustände, in denen TNF eine Rolle spielt, entweder durch Produktion von TNF selbst oder dadurch, dass TNF die Freisetzung eines anderen Cytokins, wie z. B., aber nicht beschränkt auf, IL-1 oder IL-6, veranlasst. Ein Krankheitszustand, in dem IL-1 beispielsweise eine Hauptkomponente ist und dessen Produktion oder Wirkung als Reaktion auf TNF angeregt oder ausgelöst wird, würde deshalb als ein durch TNF vermittelter Krankheitszustand betrachtet werden. Nachdem TNF-β (auch als Lymphotoxin bekannt) eine enge strukturelle Homologie zu TNF-α (auch als Kachektin bekannt) aufweist und nachdem jeder ähnliche biologische Reaktionen induziert und an denselben Zellrezeptor bindet, werden TNF-α und TNF-β beide durch Verbindungen der vorliegenden Erfindung inhibiert und werden hier somit zusammen als "TNF" bezeichnet, soweit nicht speziell anders angegeben.

[0019] Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Vermittlung oder Hemmung der enzymatischen Aktivität oder katalytischen Aktivität von PDE IV bei einem Säuger, der dessen Bedarf, und zur Hemmung der Produktion von TNF bei einem Säuger, der dessen Bedarf, welches die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (i) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an den Säuger umfasst.

[0020] PDE IV-Inhibitoren eignen sich zur Behandlung einer Vielfalt von allergischen Erkrankungen und Entzündungskrankheiten, einschließlich: Asthma, chronischer Bronchitis, chronischer obstruktiver Atemwegerkrankung, chronischer Lungenentzündung, atopischer Dermatitis, atopischem Ekzem, Urtikaria, allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, Frühjahrskonjunktivitis, Augenentzündung, allergischer Reaktionen im Auge, eosinophilem Granulom, Psoriasis, Bechet-Krankheit, Erythematose; Nephritis mit Purpura anaphylactica, Gelenkentzündung, Arthritis, rheumatoide Arthritis und anderer arthritischer Zustände wie rheumatischer Spondylitis und Osteoarthritis, septischem Schock, ulzeröser Kolitis, Morbus Crohn, Reperfusions schädigung des Myocards und Gehirns, chronischer Glomerulonephritis, Endotoxinschock und Atemnotsyndrom des Erwachsenen. Darüber hinaus eignen sich PDE IV-Inhibitoren zur Behandlung von Diabetes insipidus und Zuständen, die mit einer Hemmung des Hirnstoffwechsels assoziiert sind, wie z. B. zerebraler Senilität, seniler Demenz (Alzheimer-Krankheit), mit der Parkinson-Krankheit assoziierte Gedächtnisbeeinträchtigung, Depression und Multiinfarktdemenz. PDE IV-Inhibitoren eignen sich auch bei Zuständen, die durch eine neuroprotektive Wirksamkeit gelindert werden, wie z. B. Herzstillstand, Schlaganfall und Claudicatio intermittens. Ferner könnten PDE IV-Inhibitoren als gastroprotektive Mittel von Nutzen sein. Eine bevorzugte Ausführungsform der therapeutischen Verfahren der vorliegenden Erfindung ist die Behandlung von Asthma.

[0021] Die Viren, die hier für die Behandlung in Betracht gezogen werden, sind diejenigen, welche TNF als Folge einer Infektion produzieren, oder diejenigen, welche einer Inhibition durch die TNF-Inhibitoren der Formel (i), wie z. B. durch verminderte Replikation, direkt oder indirekt zugänglich sind. Solche Viren umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, HIV-1, HIV-2 und HIV-3, Cytomegalovirus (CMV), Influenza, Adenovirus und die Herpesgruppe von Viren, wie z. B., jedoch nicht beschränkt auf, Herpes zoster und Herpes simplex.

[0022] Diese Erfindung betrifft spezieller ein Verfahren zur Behandlung eines Säugers, der von einem Human-Immunschwäche-Virus (HIV) befallen ist, welches die Verabreichung einer wirksamen TNF-inhibierenden Menge einer Verbindung der Formel (i) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen solchen Säuger umfasst.

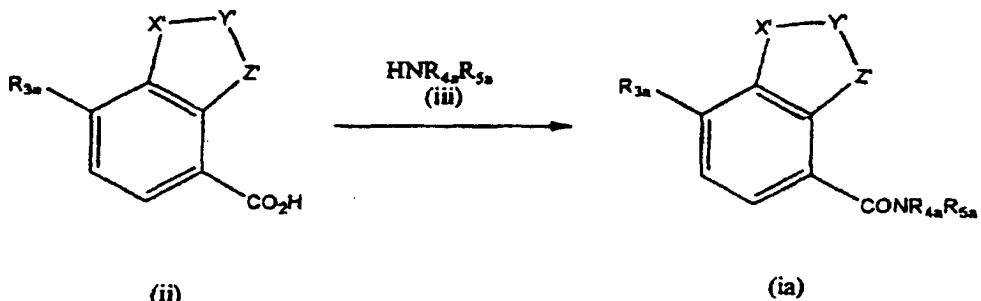
[0023] Die Verbindungen dieser Erfindung können auch in Verbindung mit der veterinärmedizinischen Behandlung von anderen Tieren als Menschen, die einer Hemmung der TNF-Produktion bedürfen, eingesetzt werden. TNF-vermittelte Krankheiten zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung bei Tieren umfassen Krankheitszustände wie die oben angegebenen, jedoch insbesondere virale Infektionen. Beispiele solcher Viren schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf, Katzen-Immunschwäche-Virus (FIV) oder eine andere retrovirale Infektion, wie z. B. das Virus der infektiösen Anämie bei Pferden, Ziegen-Arthritis-Virus, Visna-Virus, Maedi-Virus und andere Lentiviren.

[0024] Die Verbindungen dieser Erfindung eignen sich auch zur Behandlung von Parasiten-, Hefe- und Pilzinfektionen, wenn solche Hefen und Pilze einer Stimulation durch TNF zugänglich sind oder eine TNF-Produktion in vivo hervorrufen werden. Ein bevorzugter Krankheitszustand zur Behandlung ist Pilzmeningitis.

[0025] Die Verbindungen der Formel (i) liegen vorzugsweise in pharmazeutisch verträglicher Form vor. Mit pharmazeutisch verträglicher Form ist unter anderem ein pharmazeutisch verträglicher Reinheitsgrad gemeint, ausschließlich normaler pharmazeutischer Zusätze, wie Verdünnungsmittel und Träger, wobei kein Material, das bei normaler Dosierung als toxisch betrachtet wird, eingeschlossen ist. Ein pharmazeutisch verträglicher Reinheitsgrad wird gewöhnlich mindestens 50%, ausschließlich normaler pharmazeutischer Zusätze, vorzugsweise 75%, bevorzugter 90% und noch bevorzugter 95%, betragen.

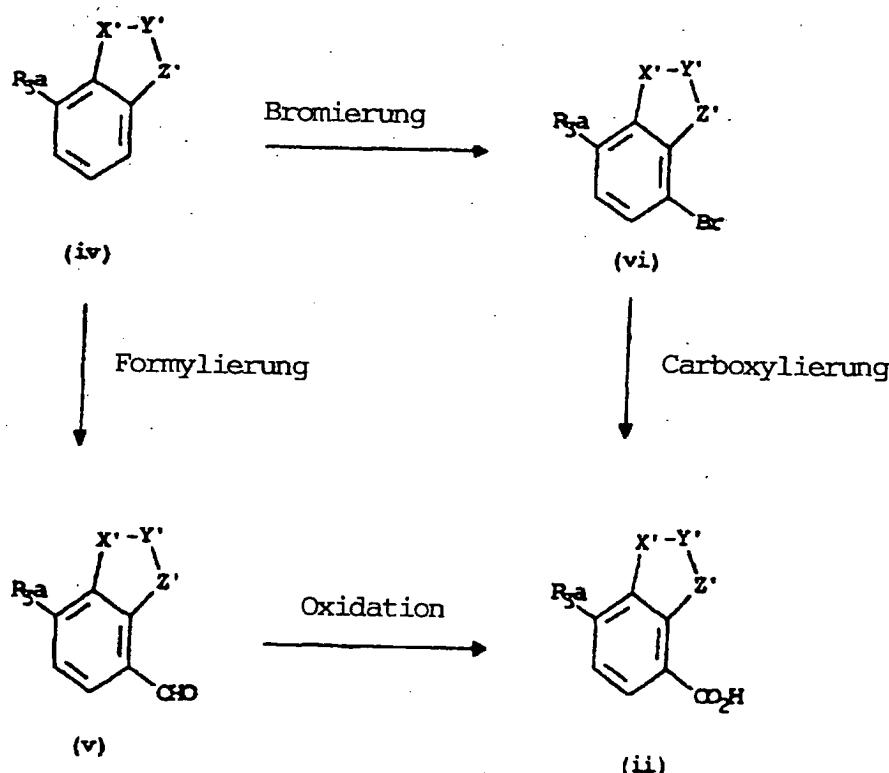
[0026] Die Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (i) bereit, worin R_1 bis R_{15} und Q, X, Y und Z wie oben definiert sind. Es versteht sich, dass funktionelle Gruppen, wie z. B. Amino-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen, die in den im folgenden beschriebenen verschiedenen Verbindungen vorliegen und welche beibehalten werden sollen, es erfordern könnten, in geschützten Formen vorzuliegen, bevor irgendeine Reaktion gestartet wird. In solchen Fällen kann die Entfernung der Schutzgruppe der letzte Schritt in einer speziellen Reaktion sein. Geeignete Schutzgruppen für eine solche Funktionalität werden für Fachleute offensichtlich sein. Hinsichtlich spezieller Details siehe Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, TW Greene. So umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (i), in denen R_1 -OH enthält, die Freisetzung (beispielsweise durch Hydrogenolyse oder Hydrolyse) einer Verbindung der Formel (i), in der R_3 ein geeignetes -OP enthält, worin P eine geeignete Schutzgruppe (z. B. Benzyl) darstellt.

[0027] Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (i) umfasst die Reaktion einer geeigneten Carbonsäure der Formel (ii) mit einem geeigneten Amin der Formel (iii)



worin R_{3a} R_3 wie in Bezug auf Formel (i) oder eine in R_3 umwandelbare Gruppe darstellt und R_{4a} und R_{5a} in ähnlicher Weise R_4 und R_5 oder in R_4 bzw. R_5 umwandelbare Gruppen darstellen und X' , Y' und Z' X , Y und Z oder in X , Y bzw. Z umwandelbare Gruppen darstellen, wonach nach Bedarf eine Gruppe R_{3a} in R_3 und/oder R_{4a} in R_4 und/oder R_{5a} in R_5 und/oder X' in X und/oder Y' in Y und/oder Z' in Z umgewandelt wird. Die Reaktion einer Carbonsäure der Formel (ii) mit einem Amin der Formel (iü) kann unter jeder geeigneten Bedingung durchgeführt werden, die dem Fachmann bekannt ist. Vorzugsweise wird die Carbonsäure vor der Reaktion mit einem Amin der Formel (iii) in ein Säurechlorid, ein gemischtes Anhydrid oder eine andere aktivierte Zwischenverbindung umgewandelt. Vorzugsweise wird die Reaktion mit dem Amin der Formel (iii) in Anwesenheit einer geeigneten Base, z. B. einer Aminbase, wie Triethylamin, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, durchgeführt. In einigen Fällen wird eine stärkere Base, wie z. B. Natriumhydrid, und ein polares Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, erforderlich sein.

[0028] Carbonsäuren der Formel (ii) sind entweder im Handel erhältlich, vorher beschriebene Verbindungen oder sie werden unter üblichen, dem Fachmann auf dem Gebiet bekannten Bedingungen hergestellt. Zum Beispiel wird eine Carbonsäure der Formel (ii) bequem aus einer Verbindung der Formel (iv) hergestellt, entweder durch Formylierung unter Bereitstellung eines Aldehyds der Formel (v), gefolgt von einer Oxidation, um die Säure der Formel (ii) bereitzustellen, oder durch Bromierung unter Bereitstellung eines Bromids der Formel (vi), gefolgt von einer Carboxylierung, um eine Säure der Formel (ii) bereitzustellen.



[0029] Die Formylierung einer Verbindung der Formel (iv) kann unter herkömmlichen Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, durchgeführt werden, z. B. durch Verwendung von Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid bei erhöhter Temperatur. Die Oxidation eines Aldehyds der Formel (v) kann unter Verwendung geeigneter Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, durchgeführt werden, z. B. unter Verwendung von Natriumchlorit und Natriumphosphat in Wasser/tert.-Butanol in Anwesenheit eines Säurefängers, wie z. B. 2-Methyl-2-buten. Die Bromierung einer Verbindung der Formel (iv) kann unter Verwendung herkömmlicher Bedingungen durchgeführt werden, z. B. unter Verwendung von Brom in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Methanol. Die Carboxylierung von einem Bromid der Formel (vi) kann zweckmäßigerweise durch Einsatz eines Organometallkatalysators, wie z. B. eines Palladiumkatalysators, in Anwesenheit einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel erreicht werden.

[0030] Eine Verbindung der Formel (iv) kann im Handel erhältlich sein, eine vorher beschriebene Verbindung sein oder sie kann unter herkömmlichen Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden. Die Verfahren sind z. B. in EP-A-0701907, EP-A-0116938, DE-A-4237417, J. Med. Chem. (1987) 30, 62, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1982) 357 und J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1949) 3012, J. Chem. Soc. (1928) 2393 und J. Chem. Soc. (1964) 4645 beschrieben.

[0031] Amine der Formel (iii) sind entweder im Handel erhältlich, vorher beschriebene Verbindungen oder werden unter herkömmlichen Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt.

[0032] Eine Verbindung der Formel (i) kann auch durch Umwandlung von anderen Verbindungen der Formel (i) hergestellt werden. Zum Beispiel kann eine Verbindung, in der R_1 eine Alkoholfunktion enthält, durch Reduktion einer Verbindung der Formel (i), in der R_1 eine Carbonylfunktion enthält, hergestellt werden.

[0033] Als weiteres Beispiel können Verbindungen, in denen R_1 und/oder R_2 ein Oxim enthalten, aus Verbindungen hergestellt werden, in denen R_1 und/oder R_2 eine Carbonylgruppe enthalten. Diese Transformation kann unter Verwendung von geeigneten herkömmlichen Bedingungen durchgeführt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Verbindungen der Formel (i), in denen R_1 und/oder R_2 eine Carbonylgruppe enthalten, können unter Verwendung herkömmlicher Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, reduziert werden (z. B. mit Natriumborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel), um Verbindungen bereitzustellen, in denen R_1 und/oder R_2 eine Alkoholgruppe enthalten. Verbindungen, in denen R_1 und/oder R_2 Alkyl sind, können durch Reduktion von Verbindungen, in denen R_1 und/oder R_2 CO-Alkyl sind, unter Verwendung herkömmlicher Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden (z. B. Hydrazinhydrat in Anwesenheit einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel). Andere Transformationen können an Verbindungen der Formel (i) ausgeführt werden, in denen R_1 und/oder R_2 eine Carbonylgruppe enthalten. Derartige Transformationen beinhalten reduktive Aminierung und Alkylierung, sind aber nicht darauf beschränkt. Alle vorstehenden Transformationen können entweder am Ende der Synthese oder an einer geeigneten Zwischenverbindung durchgeführt werden. Verbindungen der Formel (i), in denen Z CS ist, können aus Verbindungen der Formel (i), in denen Z CO ist, unter Verwendung geeigneter Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, z. B. unter

Verwendung des Lawesson-Reagenz hergestellt werden.

[0034] Es versteht sich, dass, wenn ein bestimmtes Stereoisomer der Formel (i) benötigt wird, dieses durch herkömmliche Trenntechniken, wie z. B. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, erhalten werden kann, oder die hier beschriebenen synthetischen Verfahren unter Verwendung des geeigneten homochiralen Ausgangsmaterials durchgeführt werden können.

[0035] Eine Verbindung der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon können als solches) oder vorzugsweise als pharmazeutische Zusammensetzung, die auch einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst, verabreicht werden.

[0036] Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

[0037] Die aktive Verbindung kann zur Verabreichung auf irgendeinem geeigneten Weg formuliert werden, wobei der bevorzugte Weg von der Störung abhängt, wegen der eine Behandlung erforderlich ist, und liegt vorzugsweise in Dosierungseinheitsform oder in einer Form vor, die ein menschlicher Patient sich selbst in einer Einzeldosierung verabreichen kann. Vorteilhafterweise eignet sich die Zusammensetzung zur oralen, rektalen, topischen, parenteralen Verabreichung oder zur Verabreichung über die Atemwege. Die Präparate können so gestaltet sein, dass sie eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs ergeben.

[0038] Der Begriff parenteral, wie hier verwendet, schließt subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektions- oder Infusionstechniken ein. Neben der Behandlung von warmblütigen Tieren wie Mäusen, Ratten, Pferden, Rindern, Schafen, Hunden, Katzen usw. sind die Verbindungen der Erfindung wirksam bei der Behandlung von Menschen.

[0039] Die Zusammensetzungen der Erfindung können in Form von Tabletten, Kapseln, Sachets, Ampullen, Pulvern, Granulat, Pastillen, Zäpfchen, rekonstituierbaren Pulvern oder flüssigen Präparaten, z. B. oralen oder sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, vorliegen. Topische Formulierungen werden ebenfalls in Betracht gezogen, wo dies angebracht ist.

[0040] Um eine gleichmäßige Verabreichung zu erzielen, ist es bevorzugt, dass eine Zusammensetzung der Erfindung in Form einer Einheitsdosis vorliegt.

[0041] Darreichungsformen einer Einheitsdosis für die orale Verabreichung können Tabletten und Kapseln sein und können herkömmliche Exzipienten, z. B. Bindemittel, beispielsweise Sirup, Akaciengummi, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon, Füllmittel, z. B. mikrokristalline Cellulose, Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin, Tablettiergleitmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, Zerfallsmittel, beispielsweise Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycolat oder mikrokristalline Cellulose, oder pharmazeutisch verträgliche Benetzungsmittel wie Natriumlaurylsulfat enthalten.

[0042] Die festen oralen Zusammensetzungen können nach herkömmlichen Verfahren zum Mischen, Einfüllen, Tablettieren oder dgl. hergestellt werden. Wiederholte Mischvorgänge können eingesetzt werden, um den Wirkstoff in den Zusammensetzungen zu verteilen, bei denen große Mengen an Füllmitteln verwendet werden.

[0043] Solche Vorgänge sind natürlich im Stand der Technik üblich. Die Tabletten können nach Verfahren beschichtet werden, die bei der gängigen pharmazeutischen Praxis wohlbekannt sind, insbesondere mit einer magensaftresistenten Beschichtung.

[0044] Orale flüssige Präparate können z. B. in Form von Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder sie können als Trockenprodukt zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung dargeboten werden. Solche flüssigen Präparate können herkömmliche Additive enthalten, z. B. Suspendiermittel, beispielsweise Sorbit, Sirup, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearat-Gel, gehärtete Speisefette, Emulgatoren, beispielsweise Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Akaciengummi, nichtwässrige Vehikel (welche Speiseöle einschließen können), beispielsweise Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, oligartige Ester wie Ester von Glycerin, Propylenglycol oder Ethylalkohol, Konservierungsmittel, beispielsweise Methyl- oder Propyl-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, und nach Bedarf herkömmliche Geschmacksstoffe oder fargebende Mittel.

[0045] Die Zusammensetzungen können auch in geeigneter Weise zur Verabreichung über die Atemwege als Schnupfmittel oder Aerosol oder Lösung für einen Zerstäuber oder als mikrofeines Pulver zur Insufflation allein oder in Kombination mit einem inerten Träger wie Lactose dargeboten werden. In einem solchen Fall haben die Teilchen der aktiven Verbindung geeigneterweise Durchmesser von weniger als 50 Mikron, z. B. 0,1 bis 50 Mikron, vorzugsweise weniger als 10 Mikron, beispielsweise 1 bis 10 Mikron, 1 bis 5 Mikron oder 2 bis 5 Mikron. Geeignetenfalls können kleine Mengen anderer Asthmolytika und Bronchodilatatoren, beispielsweise sympathikomimetische Amine, wie z. B. Isoprenalin, Isoetharin, Salbutamol, Phenylephrin und Ephedrin, Corticosteroide wie Prednisolon und Nebennieren-Stimulanten wie ACTH eingeschlossen sein.

[0046] Für die parenterale Verabreichung werden flüssige Dosierungseinheitsformen unter Verwendung der Verbindung und eines sterilen Vehikels hergestellt und je nach der eingesetzten Konzentration kann sie in dem

Vehikel entweder suspendiert oder gelöst sein. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in Wasser für Injektionszwecke gelöst und filtersterilisiert werden, bevor sie in eine geeignete Phiole oder Ampulle eingefüllt und versiegelt wird.

[0047] Vorteilhafterweise können Adjuvantien, z. B. ein Lokalanästhetikum, ein Konservierungsmittel und Puffer, in dem Vehikel gelöst sein. Zur Erhöhung der Stabilität kann die Zusammensetzung nach dem Einfüllen in die Ampulle eingefroren und das Wasser im Vakuum entfernt werden. Parenterale Suspensionen werden im wesentlichen auf dieselbe Art und Weise hergestellt, außer dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert statt gelöst wird und nicht durch Filtration sterilisiert werden kann. Die Verbindung kann durch Einwirkung von Ethylenoxid sterilisiert werden, bevor sie in dem sterilen Vehikel suspendiert wird. Vorteilhafterweise ist ein Tensid oder ein Benetzungsmittel in der Zusammensetzung eingeschlossen, um eine gleichmäßige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0048] Die Zusammensetzungen können in Abhängigkeit von dem Verabreichungsverfahren 0,1 Gew.-% bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 60 Gew.-%, des aktiven Materials enthalten.

[0049] Verbindungen der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon können auch als topische Formulierung in Kombination mit herkömmlichen topischen Exzipienten verabreicht werden.

[0050] Topische Formulierungen können beispielsweise als Salben, Cremes oder Lotionen, imprägnierte Verbände, Gele, Gelstifte, Spray und Aerosole dargeboten werden und können geeignete herkömmliche Additive, wie z. B. Konservierungsmittel, Lösungsmittel, um das Eindringen des Arzneimittels zu erleichtern, und Weichmacher in Salben und Cremes enthalten. Die Formulierungen können kompatible herkömmliche Träger, wie z. B. Creme- oder Salbengrundstoffe und Ethanol oder Oleylalkohol für Lotionen, enthalten.

[0051] Geeignete Creme-, Lotion-, Gel-, Stift-, Salben-, Spray- oder Aerosol-Formulierungen, welche für Verbindungen der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, für ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon eingesetzt werden können, sind herkömmliche Formulierungen, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, beispielsweise wie in Standard-Handbüchern, z. B. Harry's Cosmeticology, veröffentlicht von Leonard Hill Books, Remington's Pharmaceutical Sciences, und in den Arzneibüchern Großbritanniens und der USA beschrieben.

[0052] Zweckmäßigerweise wird die Verbindung der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon etwa 0,5 bis 20 Gew.-% der Formulierung, vorteilhafterweise etwa 1 bis 10%, beispielsweise 2 bis 5%, umfassen.

[0053] Die bei der erfindungsgemäßen Behandlung eingesetzte Dosis der Verbindung wird in üblicher Weise mit der Schwere der Störungen, dem Gewicht des Betroffenen und der relativen Wirksamkeit der Verbindung variieren. Jedoch können als allgemeine Richtschnur geeignete Einheitsdosen 0,1 bis 1.000 mg, z. B. 0,5 bis 200, 0,5 bis 100 oder 0,5 bis 10 mg, beispielsweise 0,5, 1, 2, 3, 4 oder 5 mg, betragen, und solche Einheitsdosen können mehr als einmal täglich, beispielsweise 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-mal täglich, jedoch vorzugsweise 1- oder 2-mal täglich, verabreicht werden, so dass die tägliche Gesamtdosis für einen Erwachsenen von 70 kg im Bereich von etwa 0,1 bis 1.000 mg liegt, d. h., im Bereich von etwa 0,001 bis 20 mg/kg/Tag, z. B. 0,007 bis 3, 0,007 bis 1,4, 0,007 bis 0,14 oder 0,01 bis 0,5 mg/kg/Tag, beispielsweise 0,01, 0,02, 0,04, 0,05, 0,06, 0,08, 0,1 oder 0,2 mg/kg/Tag, und eine solche Therapie kann sich über eine Reihe von Wochen oder Monaten erstrecken.

[0054] Der Begriff "pharmazeutisch verträglich", wenn hier verwendet, umfasst Materialien, die sich sowohl für die Anwendung beim Menschen als auch die veterinärmedizinische Anwendung eignen.

[0055] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Zwischenprodukt 1 2-Amino-3-nitroanisol

[0056] Tetrabutylammoniumiodid (0,4 g), Natriumhydroxid (4,0 g) in Wasser (40 ml) und Methyliod (3,4 ml) wurden zu in Tetrahydrofuran (80 ml) gelöstem 2-Amino-3-nitrophenol (4,0 g) bei Umgebungstemperatur zugegeben. Diese Mischung wurde über Nacht gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Nach Gießen in Wasser (200 ml) wurde sie in Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert und dann mit wässrigem Natriumbicarbonat (100 ml) und gesättigter Salzlösung (100 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, was die Titelverbindung als dunklen Farbstoff (4,4 g) ergab. DC R_f 0,7 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 2 2,3-Diaminoanisol

[0057] 2-Amino-3-nitroanisol (4,3 g) wurde in Ethylacetat (200 ml) mit katalytischem 10% Palladium auf Kohle unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur hydriert. Nach Vervollständigung wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt, was die Titelverbindung als braune Flüssigkeit (3,60 g) ergab.

DC R_f 0,65 (Ethylacetat)

Zwischenprodukt 3 5-Methoxychinoxalin

[0058] Glyoxalnatriumbisulfhydrat (10,0 g) in Wasser (80 ml) wurde auf 60°C erwärmt und dann wurde eine Lösung von 2,3-Diaminoanisol (3,40 g) in Ethanol (40 ml) zugegeben. Die gerührte Mischung wurde dann für 1 h auf 80°C erwärmt, bevor konzentrierte Salzsäure zugegeben wurde (6 Tropfen). Das Erwärmen wurde 1 h fortgesetzt. Man ließ über Nacht abkühlen, konzentrierte im Vakuum und goss in wässriges Kaliumcarbonat (40 ml). Ethylacetat-Extrakte (3 × 100 ml) wurden mit Wasser (100 ml) und gesättigter Salzlösung (50 ml) gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, was die Titelverbindung als gelben Feststoff (3,07 g) ergab.

DC R_f 0,40 (Ethylacetat)

Zwischenprodukt 4 8-Methoxychinoxalin-5-carbonsäure

[0059] Eine Lösung von Brom (0,76 ml) in Methanol (10 ml) wurde über 15 min zu 5-Methoxychinoxalin (2,3 g) in Methanol (50 ml) bei -20°C unter einer inerten Atmosphäre zugegeben. Nach Röhren für 4 h wurde die Reaktionsmischung bei -20°C über Nacht gelagert. Sie wurde zu wässrigem Natriummetabisulfit (100 ml) gegeben, mit Natriumbicarbonat basisch gemacht und in Ethylacetat. (3 × 100 ml) extrahiert. Diese Extrakte wurden mit Wasser (100 ml) und gesättigter Salzlösung (50 ml) gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, was einen braunen Feststoff (2,45 g) ergab. Die Reinigung mit Säulenchromatographie unter Verwendung von 50% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel lieferte einen schmutzigweißen Feststoff (0,46 g) als Mischung der 5-Brom- und 5,6-dibromierten Produkte. Dieser Feststoff, Triphenylphosphin (0,5 g), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (1,0 g) und Triethylamin (6 ml) wurden in Tetrahydrofuran (200 ml) gelöst und auf 80°C in einem Parr-Apparat unter einer Atmosphäre von Kohlenmonoxidgas bei 1.380 kPa (200 psi) erwärmt. Nach 6 Tagen ließ man die Mischung auf Umgebungstemperatur abkühlen und konzentrierte im Vakuum. Sie wurde mit 1 M Natriumhydroxid-Lösung auf einen pH von 14 basisch gemacht und mit Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert. Diese Extrakte wurden mit 1 M Natriumhydroxid-Lösung (2 × 100 ml) rückextrahiert und die vereinten wässrigen Phasen mit Eisessig auf einen pH von 5 angesäuert. Ethylacetat-Extrakte (2 × 200 ml) dieser sauren wässrigen Phase wurden mit Wasser (100 ml) und gesättigter Salzlösung (50 ml) gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, was die Titelverbindung als Feststoff (0,19 g) ergab.

DC R_f 0,20 (Ethylacetat)

Zwischenprodukt 5 4-Methoxy-2-trifluormethylbenzimidazol

[0060] Eine Lösung von 2,3-Diaminoanisol (1,0 g) in Trifluoressigsäure (15 ml) wurde für 5 h unter Rückfluss gehalten und dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Überschüssige Trifluoressigsäure wurde im Vakuum entfernt und der Rest zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen. Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab einen braunen Rückstand. Die Reinigung durch Säulenchromatographie durch Eluieren mit 50% Ethylacetat in Hexan ergab die Titelverbindung als gelben Feststoff (1,4 g).

DC R_f 0,64 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 6 2-(1-Hydroxyethyl)-4-methoxybenzimidazol

[0061] 2,3-Diaminoanisol (5,88 g) und Milchsäure (5,6 ml) wurden vereint, mit konzentrierter Salzsäure (45 ml) behandelt und 18 h auf 100°C erwärmt. Die Reaktion wurde auf 0°C abgekühlt, mit Ammoniumhydroxidlösung neutralisiert und mit Ethylacetat (3 × 45 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Flash-Chromatographie auf Kieselsäure durch Eluieren mit Ethylacetat gereinigt, was das gewünschte Produkt als rötlichbraunen Feststoff (4,91 g) ergab.

DC R_f 0,125 (Ethylacetat)

Zwischenprodukt 7 2-Acetyl-4-methoxybenzimidazol

[0062] Eine Lösung von 2-(1-Hydroxyethyl)-4-methoxybenzimidazol (2,18 g) in Essigsäure (8,5 ml) wurde auf 100°C erwärmt und mit einer Lösung von Chromtrioxid (0,85 g) in Wasser (3 ml) behandelt. Nach 10 min wurde die Reaktion in Wasser (110 ml) gegossen, der Niederschlag wurde durch Filtration unter Verwendung eines Celite-Pfropfens filtriert und das Produkt wurde mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, was das ge-

wünschte Produkt als hellbraunen Feststoff (1,4 g) ergab.
DC R_f 0,6 (Ethylacetat)

Zwischenprodukt 8 4-Methoxy-1-methyl-2-trifluormethylbenzimidazol

[0063] Zu einer Lösung von 4-Methoxy-2-trifluormethylbenzimidazol (1,4 g) in Tetrahydrofuran (40 ml) unter Stickstoff wurde Natriumhydrid (0,32 g, 60% Dispersion in Öl) gegeben. Die Mischung wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor Methyliodid (1,35 g) zugegeben wurde. Das Rühren wurde über Nacht fortgesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (10 ml) gequencht und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ethylacetat (50 ml) wurde zugegeben und die organische Schicht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (20 ml), Wasser (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen. Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Titelverbindung (1,6 g) als Öl, das sich beim Stehenlassen verfestigte.

DC R_f 0,75 (50% Ethylacetat in Hexan)

[0064] Die folgenden Verbindungen wurden durch ein ähnliches Verfahren hergestellt.

Zwischenprodukt 9 2-Acetyl-4-methoxy-1-methylbenzimidazol

[0065] Hergestellt aus 2-Acetyl-4-methoxybenzimidazol (0,5 g). Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselsäure unter Eluieren mit 50% Ethylacetat in Hexan ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,24 g).

DC R_f 0,38 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 10 4-Methoxy-1-propyl-2-trifluormethylbenzimidazol

[0066] Hergestellt aus 4-Methoxy-2-trifluormethylbenzimidazol (2,4 g) und Propylbromid (3,02 ml). Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselsäure unter Eluieren mit 15% Ethylacetat in Hexan ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (2,03 g).

DC R_f 0,4 (20% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 11 7-Brom-4-methoxy-1-methyl-2-trifluormethylbenzimidazol

[0067] Zu einer Lösung von 7-Methoxy-3-methyl-2-trifluormethylbenzimidazol (1,4 g) in Chloroform (50 ml) unter Stickstoff wurde N-Bromsuccinimid (1,2 g) zugegeben. Die Mischung wurde 20 min gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 5% Natriummetabisulfatlösung (50 ml) gequencht wurde und die organische Schicht wurde abgetrennt. Waschen mit Wasser (50 ml), Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab ein oranges Öl. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 50% Ethylacetat in Hexan ergab die Titelverbindung als orangen Feststoff (1,73 g).

DC R_f 0,79 (50% Ethylacetat in Hexan)

[0068] Die folgenden Verbindungen wurden durch ein ähnliches Verfahren hergestellt.

Zwischenprodukt 12 2-Acetyl-7-brom-4-methoxy-1-methylbenzimidazol

[0069] Hergestellt aus 2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol (0,24 g). Die Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselsäure unter Eluieren mit 50% Ethylacetat in Hexan ergab das gewünschte Produkt als weißen Feststoff (0,23 g).

DC R_f 0,5 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 13 7-Brom-4-methoxy-1-propyl-2-trifluormethylbenzimidazol

[0070] Hergestellt aus 7-Methoxy-3-propyl-2-trifluormethylbenzimidazol (2,03 g). Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselsäure unter Eluieren mit 15% Ethylacetat in Hexan ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,69 g).

DC R_f 0,4 (20% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 14 7-Methoxy-3-methyl-2-trifluormethylbenzimidazol-4-carbonsäure

[0071] Eine Mischung von 4-Brom-7-methoxy-3-methyl-2-trifluormethylbenzimidazol (1,7 g), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (0,26 g), Triphenylphosphin (0,48 g) und Triethylamin (7,7 ml) in Tetrahydrofuran (30 ml) und Wasser (10 ml) wurde auf 80°C in einem Parr-Apparat unter einer Atmosphäre von Kohlenmono-

xidgas bei 1.240 kPa (180 psi) erwärmt. Nach 3 Tagen ließ man die Mischung auf Umgebungstemperatur abkühlen und konzentrierte im Vakuum. Sie wurde mit 1 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH von 14 basisch gemacht und mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Eisessig auf einen pH von 5 angesäuert. Der sich ergebende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was die Titelverbindung (0,81 g) als schmutzigweißen Feststoff ergab.

DC R_f 0,37 (50% Ethylacetat in Hexan)

[0072] Die folgenden Verbindungen wurden durch ein ähnliches Verfahren hergestellt.

Zwischenprodukt 15 2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-carbonsäure

[0073] Hergestellt aus 2-Acetyl-4-brom-7-methoxy-3-methylbenzimidazol. Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselsäure unter Eluieren mit 50% Ethylacetat in Hexan ergab das gewünschte Produkt als weißen Feststoff (1,38 g).

DC R_f 0,75 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 16 7-Methoxy-3-propyl-2-trifluormethylbenzimidazol-4-carbonsäure

[0074] Hergestellt von 4-Brom-7-methoxy-3-propyl-2-trifluormethylbenzimidazol (0,69 g). Das Triturieren mit tert.-Butylmethylether ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,29 g).

DC R_f 0,4 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 17 4-Brom-7-methoxy-2-trifluormethylbenzimidazol

[0075] Eine Lösung von 7-Methoxy-2-trifluormethylbenzimidazol (5,0 g) in Chloroform (100 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und N-Bromsuccinimid (4,5 g) wurden zugegeben. Die Mischung wurde 2 h gerührt. Sie wurde dann mit 5% wässrigem Natriummetabisulfit (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 25% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (1,0 g) ergab.

DC R_f 0,29 (20% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 18 7-Brom-4-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-trifluormethylbenzimidazol

[0076] Natriumhydrid (0,16 g, 60% Dispersion in Öl) wurde zu einer Lösung von 4-Brom-7-methoxy-2-trifluormethylbenzimidazol (1,0 g) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 10 min gerührt, bevor 4-Methoxybenzylchlorid (0,56 ml) und katalytisches Tetrabutylammoniumiodid zugegeben wurden. Die Reaktion wurde für 6 h auf 90°C erwärmt, dann in Wasser (100 ml) gegossen und mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 33% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,52 g) ergab.

DC R_f 0,31 (20% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 19 7-Methoxy-3-(4-methoxybenzyl)-2-trifluormethylbenzimidazol-4-carbonsäure

[0077] Eine Mischung von 4-Brom-7-methoxy-3-(4-methoxybenzyl)-2-trifluormethylbenzimidazol (520 mg), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (90 mg), Triphenylphosphin (110 mg) und Triethylamin (1,8 ml) in Tetrahydrofuran (50 ml) und Wasser (15 ml) wurde in einem Parr-Apparat auf 80°C unter einer Atmosphäre von Kohlenmonoxidgas bei 1.240 kPa (180 psi) erwärmt. Nach 5 Tagen ließ man die Mischung auf Umgebungstemperatur abkühlen und konzentrierte im Vakuum. Diese wurde mit 1 M Natriumhydroxidlösung basisch gemacht und mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Eisessig auf einen pH von 6 angesäuert und mit Ethylacetat (2 × 75 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, was die Titelverbindung als Creme-Feststoff (310 mg) ergab.

DC R_f 0,12 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 20 2-Ethyl-4-hydroxybenzoxazol

[0078] Eine Mischung von 2-Aminoresorcinchlorid (5,0 g) und Triethylorthopropionat (13,7 ml) wurde für 2 h auf 150°C erwärmt, bevor sie in eine Mischung von Wasser (140 ml) und Ethanol (35 ml) gegossen wurde. Die Mischung wurde 30 min bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Der sich ergebende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und getrocknet, was die Titelverbindung als beigefärbten Feststoff (4,11 g) ergab.

DC R_f 0,40 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 21 4-Hydroxybenzoxazol

[0079] 2-Aminoresorcinchlorid (2 g) und Triethylchloroformiat (4,5 ml) wurden unter Rückfluss und Stickstoff für 3 h erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung zu einer Mischung von Wasser (70 ml) und Ethanol (20 ml) gegossen. Die Mischung wurde für 30 min kräftig gerührt und dann bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Der beigegebene Niederschlag, der sich bildete, wurde durch Filtration gesammelt und durch azeotrope Behandlung mit Toluol getrocknet, was die Titelverbindung als beigefarbenen Feststoff (1,2 g) ergab.

Zwischenprodukt 22 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol

[0080] 2-Ethyl-4-hydroxybenzoxazol (4,17 g) wurde in Tetrahydrofuran (73 ml) bei Raumtemperatur gelöst. Tetrabutylammoniumiodid (0,4 g) wurde zugegeben und anschließend eine Lösung von Natriumhydroxid (3,89 g) in Wasser (40 ml). Die Mischung wurde vor Zugabe von Methyliodid (3,13 ml) für 10 min gerührt. Der Rührvorgang wurde dann über Nacht fortgesetzt. Die Rohmischung wurde auf Kieselsgärte eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 25% und dann 50% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was die Titelverbindung als strohfarbene Flüssigkeit (3,05 g) ergab.

DC R_f 0,50 (50% Ethylacetat in Hexan)

[0081] Die folgende Verbindung wurde nach einem ähnlichen Verfahren hergestellt.

Zwischenprodukt 23 4-Methoxybenzoxazol

[0082] Hergestellt aus 4-Hydroxybenzoxazol, um die Titelverbindung (90 mg) als braunen Feststoff zu ergeben.

DC R_f 0,41 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 24 2-(1-Hydroxyethyl)-4-methoxybenzoxazol

[0083] 4-Methoxybenzoxazol (6,0 g) wurde in Tetrahydrofuran (225 ml) gelöst und unter Stickstoff auf -78°C gekühlt. n-Butyllithium (26,5 ml einer 1,6 M Lösung in Hexanmischung) wurde zugegeben und die Mischung wurde für 30 min bei -78°C gerührt, bevor Magnesiumbromidetherat (11,5 g) zugegeben wurde. Die sich ergebende heterogene Mischung wurde 15 min bei -45°C gerührt und dann auf -78°C abgekühlt. Eine Lösung von Acetaldehyd (2,3 ml) wurde aus einer vorgekühlten Spritze zugegeben. Die Mischung wurde bei -78°C für 3 h gerührt, dann ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht. Sie wurde mit wässrigem Natriumbicarbonat (50 ml, allmählich) gequencht und das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 30%–50% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was die Titelverbindung als braunen Feststoff (6,25 g) ergab.

DC R_f 0,14 (30% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 25 2-Acetyl-4-methoxybenzoxazol

[0084] Eine Lösung von Oxalylchlorid (0,25 ml) in Dichlormethan (6,5 ml) wurde unter Stickstoff auf -55°C abgekühlt. Eine Lösung von Dimethylsulfoxid (0,44 ml) in Dichlormethan (1,3 ml) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung wurde 5 min bei -55°C gerührt, bevor eine Lösung von 2-(1-Hydroxyethyl)-4-methoxybenzoxazol (0,5 g) in Dichlormethan (2,5 ml) zugegeben wurde. Das Rühren wurde für 15 min bei -55°C fortgesetzt, dann wurde Triethylamin (1,8 ml) zugegeben. Die Mischung wurde für 5 min bei -55°C gerührt und dann ließ man auf Raumtemperatur erwärmen. Sie wurde in Wasser (25 ml) gegossen und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 30% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (350 mg) ergab.

DC R_f 0,45 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 26 4-Methoxy-2-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)benzoxazol

[0085] 2-Acetyl-4-methoxybenzoxazol (200 mg), p-Toluolsulfonsäure (239 mg), Ethylenglycol (0,29 ml) und Toluol (10 ml) wurden unter Rückfluss unter Dean-Stark-Bedingungen für 2 h erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Toluol verdampft und der Rückstand zwischen Wasser (20 ml) und Ethylacetat (20

ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (40 ml), wässrigem Natriumbicarbonat (2 × 40 ml) und Wasser (40 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch Flash-Chromatographie und Eluieren mit 30% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (129 mg) ergab.

DC R_f 0,32 (30% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 27 7-Brom-2-ethyl-4-methoxybenzoxazol

[0086] 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol (2,81 g) wurde in Methanol (80 ml) unter Stickstoff gelöst und die Lösung wurde auf -78°C abgekühlt. Brom (0,73 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Man ließ die Mischung allmählich auf Raumtemperatur erwärmen und rührte für 3,5 h. Methanol wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und wässrigem Natriumbicarbonat aufgeteilt. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 5% wässrigem Natriummetabisulfit gewaschen, auf Kieselsäure eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 25%–50% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was eine Mischung der Titelverbindung und von 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol als hellgelbe Flüssigkeit (2,28 g) ergab.

DC R_f 0,50 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 28 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-carbonsäure

[0087] Eine Mischung von 7-Brom-2-ethyl-4-methoxybenzoxazol (0,7 g), Triphenylphosphin (0,273 g), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (0,125 g) und Triethylamin (3,9 ml) in Tetrahydrofuran (19 ml) und Wasser (6,2 ml) wurde in einem Parr-Apparat unter einer Atmosphäre von Kohlenmonoxidgas bei 140 psi für 3 Tage auf 80°C erwärmt. Man ließ die Mischung dann auf Umgebungstemperatur abkühlen und konzentrierte im Vakuum. Diese wurde mit 1 M Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 14 basisch gemacht und mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Eisessig auf einen pH von 5 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethan-Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, was die Titelverbindung als beigefärbten Feststoff (0,40 g) ergab.

DC R_f 0,30 (50% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 29 7-Brom-4-methoxy-2-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-benzoxazol

[0088] 4-Methoxy-2-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)benzoxazol (129 mg), N-Bromsuccinimid (107 mg) und Acetonitril (5 ml) wurden vereint und bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 4 h gerührt. Die Mischung wurde zwischen Wasser (20 ml) und Ethylacetat (20 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 30% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (95 mg) ergab.

DC R_f 0,41 (30% Ethylacetat in Hexan)

[0089] Die folgende Verbindung wurde durch ein ähnliches Verfahren hergestellt. Zwischenprodukt 30 7-Brom-4-methoxybenzoxazol Hergestellt aus 4-Methoxybenzoxazol, was die Titelverbindung (635 mg) ergab. DC R_f 0,51 (30% Ethylacetat in Hexan)

Zwischenprodukt 31 4-Methoxy-2-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)benzoxazol-7-carbonsäure

[0090] 7-Brom-4-methoxy-2-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)benzoxazol (480 mg), Palladiumacetat (34 mg), 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (126 mg), Triethylamin (0,21 ml), Wasser (15 ml) und Tetrahydrofuran (30 ml) wurden vereint und in einem Parr-Apparat unter 1.035 kPa (150 psi) Kohlenmonoxid für 3 Tage auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Tetrahydrofuran im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum verdampft und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit Ethylacetat gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (190 mg) ergab.

DC R_f 0,51 (Ethylacetat)

Zwischenprodukt 32 4-Methoxybenzoxazol-7-carbonsäure

[0091] 7-Brom-4-methoxybenzoxazol (630 mg), Triethylamin (3,85 ml), Triphenylphosphin (290 mg), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (88 mg), Wasser (20 ml) und Tetrahydrofuran (40 ml) wurden vereint und in einer Parr-Apparatur unter 1.035 kPa (150 psi) Kohlenmonoxid für 3 Tage auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Tetrahydrofuran verdampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (50

ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäure auf einen pH von 4 angesäuert und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 30 ml) und anschließend mit Dichlormethan (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rückstands durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit Ethylacetat und Triturieren mit Diethylether lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (125 mg). Beim Stehenlassen fiel ein weißer Feststoff in der wässrigen Schicht aus, der durch Filtration entfernt und im Vakuum bei 45°C für 1 h getrocknet wurde, was eine weitere Portion der Titelverbindung als weißen Feststoff (49 mg) ergab.

DC R_f 0,50 (Ethylacetat)

BEISPIEL 1 8-Methoxychinoxalin-5-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid

[0092] 8-Methoxychinoxalin-5-carbonsäure (0,19 g) gelöst in Dichlormethan (16 ml) unter einer inerten Atmosphäre wurde mit Oxalylchlorid (0,3 ml) und dann 2 Tropfen N,N-Dimethylformamid behandelt und über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt und mit trockenem Toluol (2 × 15 ml) azeotrop behandelt, was das Säurechloridhydrochlorid als braunen Feststoff (0,3 g) ergab. Eine Lösung dieses Feststoffs in trockenem N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde bei 60°C zu einer Mischung von 4-Amino-3,5-Dichlorpyridin (0,16 g), Natriumhydrid (0,15 g, 60% Dispersion in Öl) und N,N-Dimethylformamid (10 ml) gegeben, die bereits für 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt worden war. Nach 2 h ließ man die Mischung über Nacht abkühlen, bevor im Vakuum eingeengt wurde. Der Rückstand wurde durch eine Kieselsäure=Einlage unter Verwendung von heißem Ethylacetat filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, was einen weiteren Rückstand ergab. Dieser wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 10% Methanol in Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung als schmutzigweißen Feststoff (0,09 g) ergab.

DC R_f 0,65 (10% Methanol in Ethylacetat)

Smp. 205–208°C

[0093] Die folgende Verbindung wurde durch ein ähnliches Verfahren hergestellt.

BEISPIEL 2 2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-[N-(pyridin-4-yl)]carboxamid

[0094] Hergestellt aus 2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-carbonsäure (0,50 g) und 4-Aminopyridin (0,18 g). Die Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselsäure mit Eluieren mit 10% Methanol in Ethylacetat ergab die Titelverbindung als schmutzigweißen Feststoff (0,10 g).

DC R_f 0,31 (10% Methanol in Ethylacetat)

Smp. 274–275°C

BEISPIEL 3 7-Methoxy-3-methyl-2-trifluormethylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid

[0095] 7-Methoxy-3-methyl-2-trifluormethylbenzimidazol-4-carbonsäure (0,40 g) gelöst in Dichlormethan (20 ml) unter Stickstoff wurde mit Oxalylchlorid (0,28 ml) und dann mit zwei Tropfen N,N-Dimethylformamid behandelt und bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt, was das Säurechloridhydrochlorid als braunen Feststoff ergab. Eine Lösung dieses Feststoffs in trockenem N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur zu einer Mischung von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (0,29 g), Natriumhydrid (0,30 g, 60% Dispersion) und N,N-Dimethylformamid (10 ml) zugegeben, die bereits bei Umgebungstemperatur für 1 h gerührt hatte. Nach 2 h ließ man die Mischung über Nacht abkühlen, bevor im Vakuum eingeengt wurde. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 50% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,16 g) lieferte.

DC R_f 0,34 (50% Ethylacetat in Hexan)

Smp. 228–229°C

[0096] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt.

BEISPIEL 4 7-Methoxy-3-propyl-2-trifluormethylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxamid

[0097] Hergestellt aus 7-Methoxy-3-propyl-2-trifluormethylbenzimidazol-4-carbonsäure (0,28 g) und 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (0,18 g). Die Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselsäure unter Eluieren mit 40% Ethylacetat in Hexan ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,006 g).

DC R_f 0,21 (40% Ethylacetat in Hexan)

Smp. 246–247°C

BEISPIEL 5 2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid

[0098] Hergestellt aus 2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-carbonsäure (1,38 g). Die Reinigung durch Flash-Chromatographie mit Eluieren mit 10% Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung (0,75 g) als beigefärbten Feststoff.

DC R_f 0,5 (10% Methanol in Dichlormethan)

Smp. 290–291°C

BEISPIEL 6 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(4-pyridyl)]carboxamid

[0099] Oxalylchlorid (0,32 ml) wurde zu einer Lösung von 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-carboxylat (0,40 g) in Dichlormethan (20 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff zugegeben. Nach Röhren für 10 min wurde trockenes N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) zugesetzt. Das Röhren wurde über Nacht fortgesetzt, um eine gelbe Lösung zu erhalten, die im Vakuum zur Trockne eingeengt wurde. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Triethylamin (0,53 ml) wurde zugesetzt und anschließend 4-Aminopyridin (0,20 g) und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Sie wurde auf Kieselsäure eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit Dichlormethan und dann 10% Methanol in Dichlormethan gereinigt, um die Titelverbindung als gelbbrauen Feststoff (0,08 g) zu erhalten.

DC R_f 0,45 (10% Methanol in Ethylacetat)

Smp. 140–142°C

BEISPIEL 7 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid

[0100] 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-carboxylat (1,24 g), 4-Dimethylaminopyridin (katalytisch), 4-Nitrophenol (1,17 g) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (1,6 g) in Dichlormethan (60 ml) wurden für 48 h gerührt. Die Mischung wurde auf Kieselsäure eingeengt und chromatographiert unter Eluieren mit 50% Ethylacetat in Hexan, was 4-Nitrophenyl-2-ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-carboxylat ergab. 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (0,57 g) wurde in N,N-Dimethylformamid (20 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gelöst. Natriumhydrid (0,20 g, 60% Dispersion) wurde zugegeben und die Mischung wurde 5 h gerührt, bevor 4-Nitrophenylester (1,2 g) zugegeben wurde und für weitere 18 h gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf Kieselsäure eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 50% Ethylacetat in Hexan gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,44 g) abzutrennen.

DC R_f 0,20 (50% Ethylacetat in Hexan)

Massenspektrum (Cl) $[M + H]^+$ beobachtet

BEISPIEL 8 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl-Noxid)]carboxamid

[0101] Eine Lösung von 2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxamid (0,05 g) in Chloroform (10 ml) wurde mit 36–40% Peressigsäure in Essigsäure (0,03 ml) behandelt und für 14 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Dichlormethan (20 ml) und Wasser (20 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselsäure unter Eluieren mit 10% Methanol in Ethylacetat ergab das gewünschte Produkt als weißen Feststoff (0,018 g).

DC R_f 0,38 (10% Methanol in Ethylacetat)

Smp. 201–203°C

BEISPIEL 9 4-Methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxamid

[0102] Eine Mischung von 4-Methoxybenzoxazol-7-carbonsäure (0,16 g), Dimethylaminopyridin (katalytisch), 4-Nitrophenol (0,17 g) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (0,17 g) in Dichlormethan (30 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt und mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, was 4-Nitrophenyl-4-methoxybenzoxazol-7-carboxylat ergab. 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (0,15 g) wurde in N,N-Dimethylformamid (5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gelöst. Natriumhydrid (40 mg, 60% Dispersion in Öl) wurde zugesetzt und die Mischung wurde für 1 h gerührt, bevor 4-Nitrophenylester (0,26 g) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) zugegeben wurde. Nach Röhren für 60 h wurde das N,N-Dimethylformamid im Vakuum verdampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat (40 ml) und Wasser (40 ml) aufgeteilt. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 40 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, auf Kieselsäure eingeengt und durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 50% Ethylacetat in Hexan gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff (51

mg) ergab.

DC R_f 0,15 (50% Ethylacetat in Hexan)

Smp. 193–194,5°C

[0103] Die folgenden Verbindungen wurden durch ein ähnliches Verfahren hergestellt.

BEISPIEL 10 7-Methoxy-3-(4-methoxybenzyl)-2-trifluormethylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxamid

[0104] Hergestellt aus 7-Methoxy-3-(4-methoxybenzyl)-2-trifluormethylbenzimidazol-4-carbonsäure, um die Titelverbindung (140 mg) als weißen Feststoff zu erhalten.

DC R_f 0,35 (50% Ethylacetat in Hexan)

Smp. 184,5–186°C

BEISPIEL 11 2-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxylat

[0105] Herstellt aus 2-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-4-methoxybenzoxazol-7-carbonsäure, was die Titelverbindung (58 mg) als weißen Feststoff ergab.

DC R_f 0,61 (Ethylacetat)

Smp. 155–157°C

BEISPIEL 12 N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-7-methoxy-2-trifluormethylbenzimidazol-4-carboxamid

[0106] 7-Methoxy-3-(4-methoxybenzyl)-2-trifluormethylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid (50 mg) wurde in Trifluoressigsäure (3 ml) für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssige Trifluoressigsäure wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (25 ml) und wässrigem Natriumbicarbonat (25 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (25 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, was einen Feststoff ergab, der mit Diethylether trituriert wurde, was die Titelverbindung als Cremefeststoff (19 mg) ergab.

DC R_f 0,30 (50% Ethylacetat in Hexan)

Smp. 300–301°C

BEISPIEL 13 2-(1-Hydroxyimino)ethyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyridyl)]carboxamid

[0107] Eine Mischung von 2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid (0,60 g), Hydroxylaminhydrochlorid (1,05 g) und Pyridin (1,22 ml) in Toluol (40 ml) wurden unter Rückfluss unter Dean-Stark-Bedingungen für 21 h unter Rückfluss erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand wurde mit Wasser trituriert und abfiltriert. Der Niederschlag wurde im Vakuum getrocknet, was die Titelverbindung (0,57 g) als beigefärbten Feststoff ergab.

Smp. 272–273°C

Massenspektrum $[M + H]^+$ beobachtet

BEISPIEL 14 3-Methyl-2-(1-(2-methylthiazol-4-ylmethoxy)iminoethyl)-7-methoxybenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid

[0108] Natriumhydrid (60%, 43 mg) wurde zu einer Lösung von 2-(1-Hydroxyimino)ethyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyridyl)]carboxamid (200 mg) in Dimethylformamid (20 ml) bei Raumtemperatur unter einer inerten Atmosphäre gegeben. Nach 1 h wurden 4-Chlormethyl-2-methylthiazol (217 mg) und Dimethylformamid (5 ml) zugegeben und das Rühren wurde bei Raumtemperatur für 18 h fortgesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (25 ml) quenched und in Ethylacetat (3×25 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und auf Silicagel eingeengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit Ethylacetat lieferte die Titelverbindung (28 mg) als weißen Feststoff.

Smp. 220–221°C

Massenspektrum $[M + H]^+$ beobachtet

[0109] Die folgende Verbindung wurde in ähnlicher Weise hergestellt.

BEISPIEL 15 3-Methyl-2-[1-(3-dimethylaminopropoxy)iminoethyl]-7-methoxybenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid

[0110] Hergestellt unter Verwendung von 2-(1-Hydroxyimino)ethyl-7-methoxy-3-methylbenzimidida-

zol-4-[N-(3,5-dichlorpyridyl)]carboxamid (330 mg) und N,N-Dimethylaminopropylchloridhydrochlorid (383 mg). Die Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Eluieren mit 20% Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung (96 mg) als schmutzigweißen Feststoff.
 DC R_f 0,25 (20% Methanol in Dichlormethan)
 Smp. 186–187°C

Assay-Verfahren

[0111] Die zur Bestätigung der Phosphodiesterase IV-Inhibitorwirksamkeit von Verbindungen der Formel (i) angewandten Assays sind herkömmliche Assayverfahren, wie von Schilling et al., Anal. Biochem. 216: 154 (1994), Thompson und Strada, Adv. Cycl. Nucl. Res. 8: 119 (1979), und Gristwood und Owen, Br. J. Pharmacol. 87: 91 P (1986), offenbart.

[0112] Verbindungen der Formel (i) haben in diesen Assays Aktivität auf Niveaus gezeigt, die denjenigen entsprechen, von denen angenommen wird, dass sie zur Behandlung von mit Phosphodiesterase IV in Beziehung stehenden Krankheitszuständen von Nutzen sind.

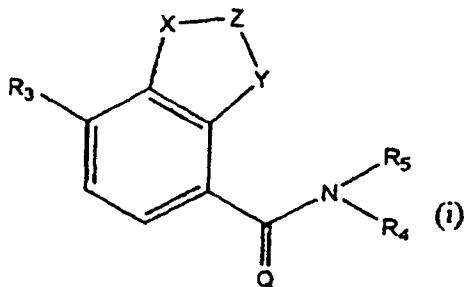
[0113] Das Vermögen von Verbindungen der Formel (i) zur Inhibierung der TNF-Produktion in menschlichen Monozyten wird folgendermaßen gemessen. Periphere einkernige Blutzellen werden aus frisch entnommenem Blut nach herkömmlichen Verfahren präpariert. Die Zellen werden in RPM11640 + 1% fötalem Kalbserum in Gegenwart und Abwesenheit von Inhibitoren ausplattiert. LPS (100 ng/ml) wird zugegeben und die Kulturen werden 22 h lang bei 37°C in einer Atmosphäre von 95% Luft/5% CO_2 inkubiert. Die Überstände werden hinsichtlich TNF- α durch ELISA unter Verwendung von im Handel erhältlichen Kits getestet.

[0114] Die in vivo Aktivität in einem Haut-Eosinophilie-Modell wird unter Anwendung der von Hellewell et al., Br. J. Pharmacol. 111: 811 (1994) und Br. J. Pharmacol. 110: 416 (1993), beschriebenen Verfahren bestimmt. Die Aktivität in einem Lungen-Modell wird unter Anwendung der von Kallos und Kallos, Int. Archs. Allergy Appl. Immunol. 73: 77 (1984), und Sanjar et al., Br. J. Pharmacol. 99: 679 (1990), beschriebenen Verfahren gemessen.

[0115] Ein weiteres Lungen-Modell, welches die Messung der Inhibierung der frühen und späten asthmatischen Reaktionen und auch der Inhibierung der Luftwegehyperreaktivität erlaubt, wird von Broadley et al., Pulmonary Pharmacol. 7: 311 (1994), J. Immunological Methods 190: 51 (1996) und British J. Pharmacol. 116: 2351 (1995), beschrieben. Verbindungen der Erfindung zeigen in diesem Modell Aktivität.

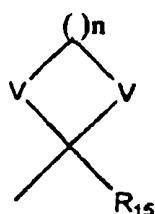
Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (i)



worin (1) X N ist und (a) Z =CR₁-CR₂= ist und Y N ist, (b) Z =CR₁- ist und Y O, S oder NR₄ ist oder (c) Z =CR₁-N= ist und Y CR₂ ist oder (2) X NR₄ ist, Z -CR₁= ist und Y N ist; Q O oder S ist;

R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und jeweils COR₆, C(=NOR₆)R₁₃, Alkyl-C(=NOR₆)R₁₃, NR₈R₉, CON(R₆)₂, Halogen, CF₃, CN, CO₂H, CO₂R₁₀, R₆, CO-het, worin het ein heterocyclischer Ring (wie Morpholin oder Piperidin) ist, der über ein N-Atom im Ring gebunden und gegebenenfalls mit einem oder mehreren R₁₄ substituiert ist, oder die cyclische Gruppe



sind

R_3 OH, Thioalkyl oder C_{1-6} -Alkoxy oder Cycloalkoxy ist, die jeweils gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sind;

R_4 H oder Alkyl ist;

R_5 Aryl oder Heteroaryl ist, die jeweils gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein können, die ausgewählt sind aus Halogen, gegebenenfalls Halogen-substituiertem Alkyl, Hydroxy, gegebenenfalls Halogen-substituiertem Alkoxy, CO_2H , CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, COR_{10} , SO_2R_{10} , $SO_2NR_{11}R_{12}$, NR_8R_9 und CN; jedes R_6 unabhängig H oder eine Gruppe ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl und Heterocycloalkyl ist, wobei jede der Gruppen gegebenenfalls an jedweder Position mit R_7 substituiert ist;

R_7 Alkyl, Hydroxy, OR_{10} , NR_8R_9 , CN, CO_2H , CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$ oder COR_{10} ist;

R_8 H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aryl carbonyl, Heteroaryl carbonyl, Heterocyclo carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroaryl sulfonyl oder Heterocyclosulfonyl ist, R_9 H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Aralkyl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl ist oder NR_8R_9 ein heterocyclischer Ring (wie Morpholin oder Piperidin) ist, der gegebenenfalls mit R_{14} substituiert ist;

R_{10} Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl ist;

R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und jeweils H oder R_{10} darstellen;

R_{13} R_{10} ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren R_7 substituiert ist;

R_{14} Alkyl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl ist; und

R_{15} Alkyl ist, V O oder S ist und n 2 bis 4 ist;

mit der Maßgabe, dass, wenn

X N ist, $Z=CR_1-$ ist und Y NR_4 ist,

X N ist, $Z=CR_1-N=$ ist und Y CR_2 ist, oder

X NR_4 ist, $Z-CR_1=$ ist und Y N ist,

dann R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und jeweils $C(=NOR_6)R_{13}$, Alkyl- $C(=NOR_6)R_{13}$, Halogen oder CF_3 sind,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_3 Methoxy ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin R_4 H ist.

4. Verbindung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch, worin R_5 gegebenenfalls substituiertes 4-Pyridyl oder gegebenenfalls substituiertes 4-Pyridyl-N-oxid ist.

5. Verbindung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch, worin X N ist.

6. Verbindung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch, worin R_1 und R_2 unabhängig COR_6 , $C(=NOR_6)R_{13}$, CF_3 , CN, R_6 oder die genannte cyclische Gruppe sind.

7. Verbindung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch, worin

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und jeweils COR_6 , $C(=NOR_6)R_{13}$, Alkyl- $C(=NOR_6)R_{13}$, NR_8R_9 , $CON(R_{13})_2$, Halogen, CF_3 , CN, CO_2H , CO_2R_{10} oder R_6 darstellen; und

R_3 OH, Thioalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Alkoxy ist;

R_5 Aryl oder Heteroaryl ist, die jeweils gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein können, die ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, CO_2H , CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, COR_{10} , SO_2R_{10} , $SO_2NR_{11}R_{12}$, NR_8R_9 und CN;

R_7 nicht Alkyl ist; und

R_8 und R_9 unabhängig sind.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin

Q O ist;

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und jeweils COR_{13} , $C(=NOR_{10})R_{13}$, CN, CO_2H , CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$ oder R_6 darstellen;

R_3 C_{1-6} -Alkoxy ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenen substituiert ist;

R_6 H oder eine Gruppe ausgewählt aus Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl und Heterocycloalkyl ist, wobei jede der Gruppen gegebenenfalls an jedweder Stelle mit R, substituiert ist;

R_{10} Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl ist; und

R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und jeweils H oder R_{10} darstellen.

9. Verbindung nach Anspruch 1, welche 8-Methoxychinoxalin-5-[N-(2,6-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid ist.

10. Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus

2-Trifluormethyl-3-methyl-7-methoxybenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid,

2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(4-pyridyl)]carboxamid und

2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid.

11. Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus

7-Methoxy-3-propyl-2-trifluormethylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxamid,

2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid,

2-Ethyl-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl-N-oxid)]carboxamid,

4-Methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxamid,

7-Methoxy-3-(4-methoxybenzyl)-2-trifluormethylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxamid,

2-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-4-methoxybenzoxazol-7-[N-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)]carboxylat,

N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-7-methoxy-2-trifluormethylbenzimidazol-4-carboxamid,

2-(1-Hydroxyimino)ethyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-(N-(3,5-dichlorpyridyl)]carboxamid,

3-Methyl-2-1-(2-methylthiazol-4-ylmethoxy)iminoethyl]-7-methoxybenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid und

3-Methyl-2-[1-(3-dimethylaminopropoxy)iminoethyl]-7-methoxybenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid.

12. Verbindung ausgewählt aus

2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-[N-(pyrid-4-yl)]carboxamid und

2-Acetyl-7-methoxy-3-methylbenzimidazol-4-[N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)]carboxamid.

13. Verbindung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch, die chiral ist, in Form eines Enantiomers davon.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung zur therapeutischen Anwendung umfassend eine Verbindung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten.

15. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung eines Krankheitszustandes, der durch Inhibierung von Phosphodiesterase IV oder Tumor-Nekrose-Faktor moduliert werden kann, oder der ein pathologischer Zustand ist, welcher mit einer Funktion von Phosphodiesterase IV, Eosinophil-Akkumulation oder einer Funktion des Eosinophils assoziiert ist.

16. Verwendung nach Anspruch 15, worin der Krankheitszustand eine Entzündungskrankheit oder eine Autoimmunkrankheit ist.

17. Verwendung nach Anspruch 15, worin der Krankheitszustand aus Asthma, chronischer Bronchitis, chronischer Lungenentzündung, chronischer obstruktiver Atemwegerkrankung, atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis, Psoriasis, Arthritis, rheumatoider Arthritis, Gelenkentzündung, ulzeröser Kolitis, Morbus Crohn, atopischem Ekzem, Schlaganfall, Knochenresorptionserkrankung, Multipler Sklerose und entzündlicher Darmerkrankung ausgewählt ist.

18. Verwendung nach Anspruch 15, worin der Krankheitszustand aus Urtikaria, allergischer Konjunktivitis, Frühjahrskonjunktivitis, Augenentzündung, allergischen Reaktionen im Auge, eosinophilem Granulom, gichtartiger Arthritis und anderen arthritischen Zuständen, Atemnotsyndrom des Erwachsenen, Diabetes insipidus, Keratose, zerebraler Senilität, Multiinfarktdemenz, seniler Demenz, mit der Parkinson-Krankheit assoziierte Gedächtnisbeeinträchtigung, Depression, Herzstillstand, Claudicatio intermittens, rheumatischer Spondylitis, Osteoarthritis, Sepsis, septisch-toxischem Schock, Endotoxinschock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Hirnmalaria, Silikose, pulmonärer Sarkoidose, Reperfusionssschädigung, Transplantat-Wirt-Reaktion, Allotransplantat-Abstoßung, Infektions-bedingtem Fieber oder Myalgie, Malaria, HIV, AIDS, ARC, Kachexie, Keloidbildung, Narbengewebebildung, Pyresis, systemischem Lupus erythematoses, Diabetes mellitus Typ 1, Bechet-Krankheit, Nephritis mit Purpura anaphylacta, chronischer Glomerulonephritis, Leukämie, Dyskinesia tarda, Hefe- oder Pilzinfektion, Zuständen, die einen Schutz des Magens erfordern, und neurogener Entzündungskrankheit, die mit Reizung und Schmerz assoziiert ist, ausgewählt ist.

19. Verwendung nach Anspruch 15, worin der Krankheitszustand Asthma ist.

20. Verwendung nach Anspruch 15, worin der Krankheitszustand chronisch obstruktive Atemwegerkrankung, chronische Bronchitis oder chronische Lungenentzündung ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen