



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 06 193 T2 2006.10.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 567 507 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 06 193.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/37104**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 789 871.5**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/050642**
(86) PCT-Anmeldetag: **20.11.2003**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.06.2004**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.08.2005**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.06.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.10.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 249/06 (2006.01)**
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
430519 P 27.11.2002 US

(73) Patentinhaber:
**Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
Ridgefield, Conn., US**

(74) Vertreter:
**Kompter, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
64560 Riedstadt**

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

(72) Erfinder:
**COGAN, Boehringer Ingelheim Pharma. Inc., D. A.,
Ridgefield, CT 06877-0368, US; HAO, Boehringer
Ingelheim Pharma. Inc., M.-H., Ridgefield, CT
06877-0368, US; QIAN, Boehringer Ingelheim
Pharma. Inc., K. C., Ridgefield, CT 06877-0368, US;
SWINAMER, Boehringer Ingelheim Pharma. Inc.,
A. D., Ridgefield, CT 06877, US**

(54) Bezeichnung: **1,2,3-TRIAZOLAMID-DERIVATE ALS CYTOKININHIBITOREN**

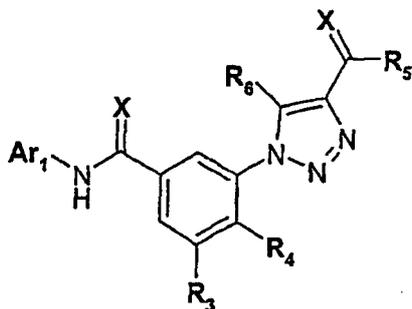
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, 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

1. TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



[0002] Die Verbindungen der Erfindung hemmen die Produktion von Cytokinen, die an entzündlichen Prozessen beteiligt sind, und sind so zur Behandlung von Krankheiten und pathologischen Zuständen nützlich, an denen eine Entzündung beteiligt ist, wie eine chronische entzündliche Krankheit. Diese Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen umfassen.

2. HINTERGRUNDINFORMATION

[0003] Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) sind wichtige biologische Einheiten, die kollektiv als proinflammatorische Cytokine bezeichnet werden und eine Rolle in Cytokin-vermittelten Krankheiten spielen. Diese vermitteln zusammen mit mehreren anderen verwandten Molekülen die Entzündungsreaktion, die mit der immunologischen Erkennung von infektiösen Agenzien verbunden ist. Die Entzündungsreaktion spielt eine wichtige Rolle bei der Begrenzung und Bekämpfung von pathogenen Infektionen.

[0004] Erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Cytokinen sind auch mit einer Anzahl von Autoimmunkrankheiten verbunden, wie dem toxischen Schocksyndrom, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Diabetes und entzündlicher Darmkrankheit (Dinarello, C.A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6: 51). Bei diesen Krankheiten verschlimmert oder verursacht die chronische Entzündungshöhe viel der beobachteten Pathophysiologie. Zum Beispiel wird rheumatoides Synovialgewebe mit inflammatorischen Zellen überschwemmt, die eine Zerstörung von Knorpel und Knochen zur Folge haben (Koch, A.E. et al., 1995, J. Invest. Med. 43: 28–38). Studien legen nahe, dass entzündliche Änderungen, die von Cytokinen vermittelt werden, an der Endothelzellen-Pathogenese beteiligt sind, einschließlich Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) (Tashiro, H. et al., 2001 Mar, Coron. Artery Dis. (2): 107–13). Ein wichtiger und akzeptierter therapeutischer Ansatz für eine potentielle Arzneistoffintervention bei diesen Krankheiten ist die Verringerung von proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF (in seiner sekretierten zellfreien Form auch als $\text{TNF}\alpha$ bezeichnet) und $\text{IL-1}\beta$. Eine Anzahl von Anticytokin-Therapien befindet sich derzeit in klinischen Versuchen. Bei einer Anzahl von Autoimmunkrankheiten wurde eine Wirksamkeit mit einem monoklonalen Antikörper demonstriert, der gegen $\text{TNF}\alpha$ gerichtet ist (Heath, P., „CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti- $\text{TNF}\alpha$ Antibody“, IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24–5, 1997). Diese umfassen die Behandlung von rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C. et al., 1997, British J. Rheum. 35: 334–342, und Stack, W.A. et al., 1997, Lancet 349: 521–524). Es wird angenommen, dass der monoklonale Antikörper so funktioniert, dass er sich sowohl an lösliches $\text{TNF}\alpha$ als auch an membrangebundenes TNF bindet.

[0005] Es ist ein löslicher $\text{TNF}\alpha$ -Rezeptor konstruiert worden, der mit $\text{TNF}\alpha$ wechselwirkt. Der Ansatz ist jenem ähnlich, der oben für die monoklonalen Antikörper beschrieben wurde, die gegen $\text{TNF}\alpha$ gerichtet sind; beide Mittel binden an lösliches $\text{TNF}\alpha$, was dessen Konzentration verringert. Eine Version dieses Konstrukts, als Enbrel bezeichnet (Immunex, Seattle, WA), demonstrierte kürzlich eine Wirksamkeit in einem klinischen Versuch der Phase III für die Behandlung von rheumatoider Arthritis (Brower et al. 1997, Nature Biotechnology 15: 1240). Eine andere Version des $\text{TNF}\alpha$ -Rezeptors, Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ), hat eine Wirksamkeit in verschiedenen Tiermodellen von allergischer Lungenentzündung und akuter Lungenverletzung demonstriert. Ro 45-2081 ist ein rekombinantes chimäres Molekül, das aus dem löslichen 55 kDa Human-TNF-Rezeptor konstruiert ist, der an die Scharnierregion des Gens der schweren Kette von IgG1 fusioniert ist und in eukaryotischen Zellen exprimiert wird (Renzetti et al., 1997, Inflamm. Res. 46: S143).

[0006] IL-1 ist als immunologisches Effektor-Molekül in eine große Anzahl von Krankheitsprozessen verwickelt. Ein IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1ra) ist in menschlichen klinischen Versuchen überprüft worden. Es wurde eine Wirksamkeit bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis demonstriert (Anril, Amgen). In einem menschlichen klinischen Versuch der Phase III verringerte IL-1ra die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit septischem Schocksyndrom (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492). Osteoarthritis ist eine langsam fortschreitende Krankheit, die durch eine Zerstörung des Gelenkknorpels gekennzeichnet ist. IL-1 wird in Synovialflüssigkeit und in der Knorpelmatrix von osteoarthritischen Gelenken nachgewiesen. Es wurde in einer Anzahl von experimentellen Modellen von Arthritis gezeigt, dass Antagonisten von IL-1 den Abbau von Knorpelmatrix-Komponenten verringern (Chevalier, 1997, *Biomed. Pharmacother.* 51, 58). Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Mediator der kardiovaskulären Homöostase, Neurotransmission und Immunfunktion; kürzlich wurde gezeigt, dass es wichtige Auswirkungen bei der Modulation des Knochenumbaus besitzt. Cytokine, wie IL-1 und TNF, sind potente Stimulatoren der NO-Produktion. NO ist ein wichtiges Regulationsmolekül im Knochen, mit Auswirkungen auf Zellen der Osteoblasten- und Osteoklasten-Linie (Evans et al., 1996, *J. Bone Miner. Res.* 11, 300). Die Förderung der beta-Zellen-Zerstörung, die zu von Insulin abhängigem Diabetes mellitus führt, zeigt eine Abhängigkeit von IL-1. Etwas dieses Schadens kann durch andere Effektoren, wie Prostaglandine und Thromboxane, vermittelt werden. IL-1 kann diesen Prozess bewirken, indem es das Niveau sowohl der Cyclooxygenase II als auch der induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthetase-Expression steuert (McDaniel et al., 1996, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 211, 24).

[0007] Es wird erwartet, dass Inhibitoren der Cytokin-Produktion die induzierbare Cyclooxygenase (COX-2)-Expression blockieren. Es wurde gezeigt, dass die COX-2-Expression durch Cytokine gesteigert wird, und man nimmt an, dass es die Isoform von Cyclooxygenase ist, die für eine Entzündung verantwortlich ist (M.K. O'Banion et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.) Demgemäß würde man erwarten, dass Inhibitoren von Cytokinen, wie IL-1, eine Wirksamkeit gegen jene Störungen zeigen, die derzeit mit COX-Inhibitoren, wie den geläufigen NARs, behandelt werden. Diese Störungen umfassen akute und chronische Schmerzen sowie Entzündungssymptome und kardiovaskuläre Krankheiten.

[0008] Eine Erhöhung von mehreren Cytokinen ist bei aktiver entzündlicher Darmkrankheit (IBD) demonstriert worden. Ein Schleimhaut-Ungleichgewicht von intestinalem IL-1 und IL-1ra liegt bei Patienten mit IBD vor. Eine ungenügende Produktion von endogenem IL-1ra kann zu der Pathogenese von IBD beitragen (Cominelli, et al., 1996, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10, 49). Alzheimer-Krankheit ist durch die Anwesenheit von beta-Amyloidprotein-Ablagerungen, neurofibrillären Knäueln und cholinergischer Dysfunktion in der ganzen Hippocampus-Region gekennzeichnet. Der strukturelle und metabolische Schaden, der bei Alzheimer-Krankheit gefunden wird, beruht möglicherweise auf einer anhaltenden Erhöhung von IL-1 (Holden et al., 1995, *Med. Hypotheses*, 45, 559). Eine Rolle von IL-1 in der Pathogenese des Human-Immunodefizienz-Virus (HIV) ist identifiziert worden. IL-1ra zeigte eine klare Beziehung zu Ereignissen mit akuter Entzündung sowie den verschiedenen Krankheitsstadien in der Pathophysiologie der HIV-Infektion (Kreuzer et al., 1997, *Clin. Exp. Immunol.* 109, 54). IL-1 und TNF sind beide an periodontaler Krankheit beteiligt. Der zerstörerische Prozess, der mit periodontaler Krankheit verbunden ist, kann auf einer Dysregulation von sowohl IL-1 als auch TNF beruhen (Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266).

[0009] Proinflammatorische Cytokine, wie TNF α und IL-1 β , sind auch wichtige Vermittler von septischem Schock und damit verbundener kardiopulmunaler Dysfunktion, Schocklunge (ARDS) und multiplem Organversagen. In einer Studie von Patienten, die mit Sepsis in ein Krankenhaus kamen, wurde eine Korrelation zwischen TNF α - und IL-6-Spiegeln und septischen Komplikation gefunden (Terregino et al., 2000, *Ann. Emerg. Med.*, 35, 26). TNF α ist auch mit Kachexie und Muskelabbau verbunden worden, die mit einer HIV-Infektion verbunden sind (Lahdiverta et al., 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). Fettleibigkeit ist mit einem erhöhten Auftreten von Infektion, Diabetes und kardiovaskulärer Krankheit verbunden. Abnormalitäten der TNF α -Expression sind bei jedem der obigen Zustände bemerkt worden (Loffreda et al., 1998, *FASEB J.*, 12, 57). Es wurde vorgeschlagen, dass erhöhte TNF α -Spiegel an anderen mit Essen in Beziehung stehenden Störungen, wie Anorexie und Bulimia nervosa, beteiligt sind. Es werden pathophysiologische Parallelen zwischen Anorexia nervosa und Krebs-Kachexie gezogen (Holden et al., 1996, *Med. Hypotheses* 47, 423). Es wurde gezeigt, dass ein Inhibitor der TNF α -Produktion, HO-211, das Ergebnis einer geschlossenen Gehirnverletzung in einem experimentellen Modell verbesserte (Shohami et al., 1997, *J. Neuroimmunol.* 72, 169). Es ist bekannt, dass Atherosklerose eine entzündliche Komponente aufweist, und es ist vorgeschlagen worden, dass Cytokine, wie IL-1 und TNF, die Krankheit fördern. Es wurde in einem Tiermodell gezeigt, dass ein IL-1-Rezeptor-Antagonist die Fettstreifenbildung inhibiert (Elhage et al., 1998, *Circulation*, 97, 242).

[0010] TNF α -Spiegel sind in Luftwegen von Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenkrankheit erhöht, und dies kann zu der Pathogenese dieser Krankheit beitragen (M.A. Higham et al., 2000, *Eur. Respiratory J.*,

15, 281). Zirkulierendes TNF α kann auch zum Gewichtsverlust beitragen, der mit dieser Krankheit verbunden ist (N. Takabatake et al., 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.*, 161 (4 Pt 1), 1179). Es wurde gefunden, dass erhöhte TNF α -Spiegel auch mit dekompensierter Herzinsuffizienz verbunden sind, und der Spiegel wurde mit der Schwere der Krankheit korreliert (A. M. Feldman et al., 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35, 537). Zusätzlich wurde TNF α mit Reperfusionverletzung in der Lunge (Borjesson et al., 2000, *Amer. J. Physiol.*, 278, L3-12), der Niere (Lemay et al., 2000, *Transplantation*, 69, 959) und dem Nervensystem (Mitsui et al., 1999, *Brain Res.*, 844, 192) in Verbindung gebracht.

[0011] TNF α ist auch ein potentes osteoklastogenes Mittel und ist an der Knochenresorption und an Krankheiten, an denen eine Knochenresorption beteiligt ist, beteiligt (Abu-Amer et al., 2000, *J. Biol. Chem.*, 275, 27307). Es wurde auch gefunden, dass es in Chondrozyten von Patienten mit traumatischer Arthritis stark exprimiert wird (Melchiorri et al., 2000, *Arthritis and Rheumatism*, 41, 2165). Es wurde auch gezeigt, dass TNF α eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung von Glomerulonephritis spielt (Le Hir et al., 1998, *Laboratory Investigation*, 78, 1625).

[0012] Die abnormale Expression von induzierbarer Stickstoffmonoxid-Synthetase (iNOS) wurde mit Hochdruck in spontan hypertensiven Ratten in Verbindung gebracht (Chou et al., 1998, *Hypertension*, 31, 643). IL-1 spielt eine Rolle bei der Expression von iNOS und kann deshalb auch eine Rolle bei der Pathogenese von Hochdruck spielen (Singh et al., 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867).

[0013] Es wurde auch gezeigt, dass IL-1 in Ratten Uveitis induziert, die mit IL-1-Blockern inhibiert werden konnte (Xuan et al., 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Es wurde gezeigt, dass Cytokine, einschließlich IL-1, TNF und GM-CSF, die Proliferation von Blasten der akuten myeloischen Leukämie stimulieren (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). Es wurde gezeigt, dass IL-1 für die Entwicklung von sowohl reizender als auch allergischer Kontaktdermatitis wesentlich ist. Epikutane Empfindungen können durch die Verabreichung eines monoklonalen Anti-IL-Antikörpers vor der epikutanen Aufbringung eines Allergens verhütet werden (Muller et al., 1996, *Am. J. Contact Dermat.* 7, 177). Daten, die von IL-1-Knockout-Mäusen erhalten wurden, zeigen die kritische Beteiligung dieses Cytokins an Fieber an (Kluger et al., 1998, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 25, 141). Eine Anzahl von Cytokinen, einschließlich TNF, IL-1, IL-6 und IL-8, initiieren die Akute-Phase-Reaktion, die durch Fieber, Unwohlsein, Myalgie, Kopfschmerzen, zellulären Hypermetabolismus und multiple endokrine und Enzym-Reaktionen stereotypisiert ist (Beisel, 1995, *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 813). Die Produktion dieser inflammatorischen Cytokine folgt rasch einem Trauma oder einer Invasion von pathogenen Organismen.

[0014] Andere proinflammatorische Cytokine sind mit einer Vielfalt von Krankheitszuständen korreliert worden. IL-8 korreliert mit einem Einstrom von Neutrophilen in Orte einer Entzündung oder Verletzung. Blockierende Antikörper gegen IL-8 haben eine Rolle von IL-8 bei der Neutrophilen-assoziierten Gewebeverletzung bei akuter Entzündung demonstriert (Harada et al., 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Deshalb kann ein Inhibitor der IL-8-Produktion bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sein, die hauptsächlich durch Neutrophile vermittelt werden, wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermischer Verletzung, Schocklunge (ARDS), multipler Organverletzung nach Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten entzündlichen Komponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderen Störungen des zentralen Nervensystems, Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyten-Transfusion assoziierten Syndromen und nekrotisierender Enterocolitis.

[0015] Rhinoviren lösen die Produktion von verschiedenen proinflammatorischen Cytokinen, hauptsächlich IL-8, aus, was symptomatische Krankheiten, wie akuten Schnupfen, zur Folge hat (Winter et al., 1998, *Am. J. Rhinol.* 12, 17).

[0016] Andere Krankheiten, die durch IL-8 bewirkt werden, umfassen Myokardischämie und Reperfusion, entzündliche Darmkrankheit und viele andere.

[0017] Das proinflammatorische Cytokin IL-6 ist mit der Akute-Phase-Reaktion verbunden worden. IL-6 ist ein Wachstumsfaktor bei einer Anzahl von onkologischen Krankheiten, einschließlich multiplen Myeloms und verwandter Plasmazellen-Dyskrasien (Treon et al., 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). Es wurde auch gezeigt, dass es ein wichtiger Mediator bei einer Entzündung innerhalb des zentralen Nervensystems ist. Erhöhte Spiegel von IL-6 werden bei mehreren neurologischen Störungen gefunden, einschließlich des AIDS-Demenz-Komplexes, der Alzheimer-Krankheit, Multipler Sklerose, systemischen Lupus erythematodes, ZNS-Trauma und viraler und bakterieller Meningitis (Gruol et al., 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). IL-6 spielt auch eine signifikante Rolle bei Osteoporose. In Mäuse-Modellen wurde gezeigt, dass es eine Knochen-

resorption bewirkt und die Osteoklasten-Aktivität induziert (Ershler et al, 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487). Es gibt in vivo ausgeprägte Cytokin-Unterschiede, wie IL-6-Spiegel, zwischen Osteoklasten von normalen Knochen und Knochen von Patienten mit Morbus Paget (Mills et al., 1997, Calcif. Tissue Int. 61, 16). Es wurde gezeigt, dass eine Anzahl von Cytokinen an Krebs-Kachexie beteiligt ist. Die Schwere der Schlüsselparmeter von Kachexie kann durch Behandlung mit Anti-IL-6-Antikörpern oder mit IL-6-Rezeptor-Antagonisten verringert werden (Strassmann et al., 1995, Cytokines Mol. Ther. 1, 107). Mehrere infektiöse Krankheiten, wie Grippe, zeigen IL-6 und IFN alpha als Schlüsselfaktoren sowohl bei der Symptombildung als auch bei der Wirtsverteidigung (Hayden et al., 1998, J. Clin. Invest. 101, 643). Die Überexpression von IL-6 ist mit der Pathologie einer Anzahl von Krankheiten in Verbindung gebracht worden, einschließlich multiplen Myeloms, rheumatoider Arthritis, Caselman-Tumor, Psoriasis und postmenopausaler Osteoporose (Simpson et al., 1997, Proteins Sci. 6, 929). Verbindungen, welche die Produktion von Cytokinen, einschließlich IL-6 und TNF, störten, waren beim Blockieren einer passiven kutanen Anaphylaxe in Mäusen wirksam (Scholz et al., 1998, J. Med. Chem., 41, 1050).

[0018] GM-CSF ist ein weiteres proinflammatorisches Cytokin mit Bedeutung für eine Anzahl von therapeutischen Krankheiten. Es beeinflusst nicht nur die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen, sondern reguliert auch mehrere andere Zellen, die an akuter und chronischer Entzündung beteiligt sind. Eine Behandlung mit GM-CSF ist bei einer Anzahl von Krankheitszuständen, einschließlich Verbrennungswundenheilung, Hauttransplantatauflösung sowie durch Zytostatika und Radiotherapie induzierter Mukositis, versucht worden (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149). GM-CSF scheint auch eine Rolle bei der Replikation des Human-Immundefizienz-Virus (HIV) in Zellen der Makrophagen-Linie mit Bedeutung für die AIDS-Therapie zu spielen (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41). Bronchialasthma ist durch einen entzündlichen Prozess in der Lunge gekennzeichnet. Beteiligte Cytokine schließen unter anderem GM-CSF ein (Lee, 1998, J.R. Coll. Physicians Lond. 32, 56).

[0019] Interferon γ (IFN γ) ist mit einer Anzahl von Krankheiten in Verbindung gebracht worden. Es wurde mit einer erhöhten Kollagen-Ablagerung verbunden, die ein zentrales histopathologisches Merkmal der Transplantat-Wirt-Krankheit ist (Parkman, 1998, Curr. Opin. Hematol. 5, 22). Nach einer Nierentransplantation wurde bei einem Patienten eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert. Eine retrospektive Analyse der peripheren Blut-Cytokine zeigte erhöhte Spiegel von GM-CSF und IFN γ . Diese erhöhten Spiegel fielen mit einem Anstieg der Zahl der peripheren weißen Blutzellen zusammen (Burke et al., 1995, Leuk. Lymphoma. 19, 173). Die Entwicklung von Insulin-abhängigem Diabetes (Typ 1) kann mit der Akkumulation von IFN γ -produzierenden T-Zellen in Pankreas-Inselzellen korreliert werden (Ablumunits et al., 1998, J. Autoimmun. 11, 73). IFN γ führt zusammen mit TNF, IL-2 und IL-6 zu der Aktivierung der meisten peripheren T-Zellen vor der Entwicklung von Läsionen im zentralen Nervensystem bei Krankheiten wie Multipler Sklerose (MS) und dem AIDS-Demenz-Komplex (Martino et al., 1998, Ann. Neurol. 43, 340). Atherosklerotische Läsionen haben eine arterielle Krankheit zur Folge, die zu Herz- und zerebralem Infarkt führen kann. Viele aktivierte Immunzellen sind in diesen Läsionen vorhanden, hauptsächlich T-Zellen und Makrophagen. Diese Zellen produzieren großen Mengen an proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF, IL-1 und IFN γ . Es wird angenommen, dass diese Cytokine an der Förderung der Apoptose oder dem programmierten Zelltod der umgebenden vaskulären glatten Muskelzellen beteiligt sind, was die atherosklerotischen Läsionen zur Folge hat (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76). Allergische Subjekte produzieren nach einer Aufnahme von Wespengift mRNA, die für IFN γ spezifisch ist (Bonay et al., 1997, Clin. Exp. Immunol. 109, 342). Es wurde gezeigt, dass die Expression einer Anzahl von Cytokinen, einschließlich IFN γ , nach einer Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ zunimmt, was so eine Rolle von IFN γ bei atopischer Dermatitis anzeigt (Szepietowski et al., 1997, Br. J. Dermatol. 137, 195). Histopathologische und immunhistologische Studien wurden in Fällen von tödlicher zerebraler Malaria durchgeführt. Es wurde ein Beleg für erhöhtes IFN γ unter anderen Cytokinen beobachtet, was eine Rolle bei dieser Krankheit anzeigt (Udomsangpetch et al., 1997, Am. J. Trop. Med. Hyg. 57, 507). Die Bedeutung von Radikal-Spezies bei der Pathogenese verschiedener infektiöser Krankheiten ist belegt worden. Der Stickstoffmonoxid-Syntheseweg wird als Reaktion auf eine Infektion mit gewissen Viren über die Induktion von proinflammatorischen Cytokinen, wie IFN γ , aktiviert (Akaike et al., 1998, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 217, 64). Patienten, die chronisch mit Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert sind, können Zirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln. Die Virus-Gen-Expression und -Replikation in transgenen HBV-Mäusen kann durch einen Post-Transkriptions-Mechanismus unterdrückt werden, der von IFN γ , TNF und IL-2 vermittelt wird (Chisari et al., 1995, Springer Semin. Immunopathol. 17, 261). IFN γ kann selektiv die Cytokin-induzierte Knochenresorption inhibieren. Es scheint dies über die Vermittlung von Stickstoffmonoxid (NO) zu tun, welches ein wichtiges Regulationsmolekül beim Knochenumbau ist. NO kann als Mediator von Knochenkrankheit an solchen Krankheiten wie: rheumatoider Arthritis, Tumor-assoziiertes Osteolyse und postmenopausaler Osteoporose beteiligt sein (Evans et al., 1996, J. Bone Miner. Res. 11, 300). Studien mit Gen-defekten Mäusen haben demonstriert, dass die IL-12-abhängige Produktion von IFN γ bei der Kontrolle von frühem Parasitenwachstum kritisch ist.

Obwohl dieser Prozess unabhängig von Stickstoffmonoxid ist, scheint die Kontrolle von chronischer Infektion NO-abhängig zu sein (Alexander et al., 1997, Philos. Trans. R. Soc. Lond. 8 Biol. Sci. 352, 1355). NO ist ein wichtiger Vasodilatator, und es gibt einen überzeugenden Beleg für seine Rolle bei kardiovaskulärem Schock (Killbourn et al., 1997, Dis. Mon. 43, 277). IFN γ ist für das Fortschreiten von chronischer intestinaler Entzündung bei solchen Krankheiten wie Morbus Crohn und entzündlicher Darmkrankheit (IBD) vermutlich durch die Vermittlung von CD4+-Lymphozyten wahrscheinlich vom TH1-Phänotyp erforderlich (Sartor, 1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10 Suppl. 2, 43). Ein erhöhter Spiegel von Serum-IgE ist mit verschiedenen atopischen Krankheiten, wie Bronchialasthma und atopischer Dermatitis, verbunden. Der Spiegel von IFN γ war mit Serum-IgE negativ korreliert, was eine Rolle von IFN γ bei atopischen Patienten nahe legt (Teramoto et al., 1998, Clin. Exp. Allergy 28, 74).

[0020] Die WO 01/01986 offenbart spezielle Verbindungen, die angeblich die Fähigkeit aufweisen, TNF α zu inhibieren. Von gewissen in der WO01/01986 offenbarten Verbindungen wird angegeben, dass sie bei der Behandlung der folgenden Krankheiten wirksam sind: Demenz, die mit HIV-Infektion assoziiert ist, Glaukom, Augenneuropathie, Augen neuritis, Retinischämie, Laser-induzierter Augenschaden, durch Operation oder Trauma induzierte proliferative Vitreoretinopathie, zerebrale Ischämie, Hypoxie-Ischämie, Hypoglykämie, Domsäure-Vergiftung, Anoxie, Kohlenmonoxid- oder Mangan- oder Cyanid-Vergiftung, Chorea Huntington, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Meningitis, Multiple Sklerose und andere demyelierende Krankheiten, amyotrophe Lateralsklerose, Kopf- und Wirbelsäulentrauma, epileptische Anfälle, Krämpfe, olivopontozerebelläre Atrophie, neuropathische Schmerzsyndrome, diabetische Neuropathie, mit HIV in Beziehung stehende Neuropathie, MERRF- und MELAS-Syndrome, Leber-Optikus-Atrophie, Wernicke-Enzephalopathie, Rett-Syndrom, Homocysteinurie, Hyperprolinämie, Hyperhomocysteinämie, nicht-ketotische Hyperglycinämie, Hydroxybutteraminosäureurie, Sulfitoxidase-Mangel, Lichtheim-Syndrom, Blei-Enzephalopathie, Tourett-Syndrom, hepatische Enzephalopathie, Drogenabhängigkeit, Arzneistofftoleranz, Arzneistoffabhängigkeit, Depression, Angst und Schizophrenie. Die WO 02/32862 offenbart, dass Inhibitoren von proinflammatorischen Cytokinen, einschließlich TNF α , angeblich für die Behandlung von akuter und chronischer Entzündung in der Lunge nützlich sind, die durch die Inhalation von Rauch, wie Zigarrettenrauch, verursacht wird. TNF α -Antagonisten sind scheinbar auch für die Behandlung von Endometriose nützlich, siehe die EP 1022027 A1. Von Infliximab ist in klinischen Versuchen für RA auch angegeben worden, dass es nützlich für die Behandlung verschiedener entzündlicher Krankheiten ist, einschließlich der BehHet-Krankheit, Uveitis und Bechterew-Krankheit. Pancreatitis kann ebenfalls durch die Produktion von Entzündungsmediatoren reguliert werden, siehe J. Surg. Res., Mai 2000, 15 90(2) 95–101; Shock 1998, Sep. 10(3):160–75. Der p38MAP-Kinase-Stoffwechselweg spielt eine Rolle bei der durch B. burgdorferi hervorgerufenen Entzündung und kann bei der Behandlung von Entzündung nützlich sein, die vom Lyme-Krankheit-Agens hervorgerufen wird. Anguita, J. et. al., The Journal of Immunology, 2002, 168: 6352–6357.

[0021] Verbindungen, welche die Freisetzung eines oder mehrerer der oben erwähnten inflammatorischen Cytokinen modulieren, können bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sein, die mit der Freisetzung dieser Cytokine assoziiert sind. Zum Beispiel offenbart die WO 98/52558 Heteroarylharnstoff-Verbindungen, von denen angegeben wird, dass sie bei der Behandlung von Cytokin-vermittelten Krankheiten nützlich sind. Die WO 99/23091 offenbart eine weitere Klasse von Harnstoff-Verbindungen, die als entzündungshemmende Mittel nützlich sind. Die WO 99/32463 betrifft Arylharnstoffe und deren Verwendung bei der Behandlung von Cytokin-Krankheiten und durch proteolytisches Enzym vermittelter Krankheit.

[0022] Die WO 00/41698 offenbart Arylharnstoffe, von denen gesagt wird, dass sie bei der Behandlung von p38MAP-Kinase-Krankheiten nützlich sind.

[0023] Verbindungen, die gegen p38MAP-Kinase nützlich sind, können auch zur Behandlung verschiedener Arten von Krebs nützlich sein, wie in der WO 03/068223 beschrieben.

[0024] Das U.S. Patent Nr. 5,162,360 offenbart N-substituierte Aryl-N'-heterocyclisch substituierte Harnstoff-Verbindungen, von denen beschrieben wird, dass sie zur Behandlung von Hypercholesterolämie und Atherosklerose nützlich sind. Disubstituierte Aryl- und Heteroaryl-Verbindungen sind auch in den U.S. Patenten Nr. 6,080,763; 6,319,921; 6,297,381 und 6,358,945 offenbart. Die Verbindungen in den Patenten besitzen angeblich Anticytokin-Aktivität und sind deshalb bei der Behandlung von Krankheiten nützlich, die mit Entzündung assoziiert sind.

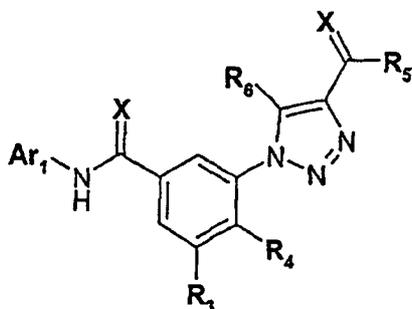
[0025] Die oben zitierten Arbeiten unterstützen das Prinzip, dass die Hemmung der Cytokin-Produktion bei der Behandlung von Cytokin-vermittelten Krankheiten vorteilhaft ist. Deshalb besteht ein Bedarf an Inhibitoren in Form von kleinen Molekülen zur Behandlung dieser Krankheiten mit optimierter Wirksamkeit, optimierten

pharmakokinetischen und Sicherheitsprofilen.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0026] Die oben zitierten Arbeiten stützen das Prinzip, dass die Hemmung der Cytokin-Produktion durch Verbindungen in Form von kleinen Molekülen bei der Behandlung verschiedener Krankheitszustände vorteilhaft ist.

[0027] Es ist deshalb ein Ziel der Erfindung, Verbindungen der Formel (I) bereitzustellen.

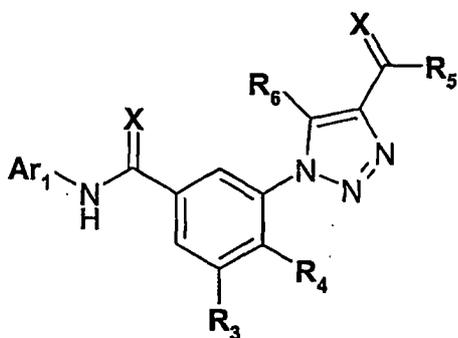


[0028] Es ist ein weiteres Ziel der Erfindung, Verfahren zur Behandlung von Cytokin-vermittelten Krankheiten und pathologischen Zuständen, an denen eine Entzündung beteiligt ist, wie chronischen entzündlichen Krankheiten, unter Verwendung der neuen Verbindungen der Erfindung bereitzustellen.

[0029] Es ist noch ein weiteres Ziel der Erfindung, pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren zur Herstellung der oben erwähnten neuen Verbindungen bereitzustellen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0030] In der breitesten generischen Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt



(I);

in der

Ar_1 ein Carbocyclus ist, der gegebenenfalls mit einem R_1 substituiert ist, und wobei Ar_1 unabhängig mit zwei Gruppen R_2 substituiert ist;

R_1 Wasserstoff, NO_2 , $-N(R^c)_2$, $J-C(O)-N(R^c)-$ oder $J-S(O)_m-N(R^c)-$ ist, m für 0, 1 oder 2 steht und worin R^c aus Wasserstoff oder (C1-5)-Alkyl ausgewählt ist;

J aus (C1-10)-Alkyl und einem Carbocyclus ausgewählt ist, die jeweils gegebenenfalls mit R^b substituiert sind; R_2 aus (C1-6)-Alkyl oder (C3-7)-Cycloalkyl, die gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein können, (C1-4)-Acyl, Aryl, (C1-4)-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Halogen, (C1-6)-Alkoxy-carbonyl, Carbocyclussulfonyl und $-SO_2-CF_3$ ausgewählt ist;

R_3 , R_4 , R_6 , R_7 und R_8 jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, (C1-5)-Alkyl, (C1-5)-Alkoxy, (C1-5)-Alkyl-(C1-5)-alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-(C1-5)-alkyl oder Amino, das gegebenenfalls mit (C1-5)-Alkyl mono- oder disubstituiert ist, Aryl oder Aryl-(C1-5)-alkyl ausgewählt sind;

R_5 ist: eine Bindung, $-O-$, $-S-$, $-N<$, $-NH-$, $C(O)$, eine lineare Kette, die aus $-NH(CR_7R_8)_n-$, $-(CR_7R_8)_n-$, $-O(CR_7R_8)_n-$, $-C(O)-O(CR_7R_8)_n-$, $-S(CR_7R_8)_n-$, $C(O)(CR_7R_8)_n-$ und $-C(O)NH(CR_7R_8)_n-$ ausgewählt ist, worin n 1–5 ist und jedes der oben erwähnten R_5 weiter durch R^a substituiert ist, oder R_5 ein Ringsystem ist, das aus Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl ausgewählt ist, die jeweils gegebenenfalls mit R^a substituiert sind;

R^a und R^b jeweils unabhängig aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, Hydroxy-(C1-5)-alkyl, (C2-5)-Alkenyl, (C2-5)-Al-

kinyl, einem Carbocyclus, Heterocyclus, Heteroaryl, (C1-5)-Alkoxy, (C1-5)-Alkylthio, Amino, (C1-5)-Alkylamino, (C1-5)-Dialkylamino, (C1-5)-Acyl, (C1-5)-Alkoxy-carbonyl, (C1-5)-Acyloxy, (C1-5)-Acylamino ausgewählt sind, wobei jedes bzw. jeder der oben erwähnten gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, oder R^a und R^b aus (C1-5)-Alkylsulfonylamino, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro und Nitril ausgewählt sind und jedes X unabhängig O oder S ist, oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Säuren, Ester oder Isomere derselben.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I), wie oben beschrieben, bereitgestellt, worin

J aus (C1-10)-Alkyl, Aryl oder (C3-7)-Cylcoalkyl ausgewählt ist, die jeweils gegebenenfalls mit R^b substituiert sind;

R₂ unabhängig aus (C1-6)-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Acetyl, Aroyl, (C1-4)-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Halogen, Methoxycarbonyl, Phenylsulfonyl und -SO₂-CF₃ ausgewählt ist;

n für 1–4 steht;

R^a und R^b jeweils unabhängig aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, (C2-5)-Alkenyl, (C2-5)-Alkinyl, (C3-8)-Cycloalkyl-(CO-2)-alkyl, Aryl, (C1-5)-Alkoxy, (C1-5)-Alkylthio, Amino, (C1-5)-Alkylamino, (C1-5)-Dialkylamino, (C1-5)-Acyl, (C1-5)-Alkoxy-carbonyl, (C1-5)-Acyloxy, (C1-5)-Acylamino, (C1-5)-Sulfonylamino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril ausgewählt sind oder R^a und R^b ausgewählt sind aus: einem Heterocyclus, der aus Pyrrolidiny, Pyrroliny, Morpholiny, Thiomorpholiny, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, Dioxalany, Piperidiny, Piperaziny, Tetrahydrofurany, Tetrahydropyranly, Tetrahydrofurany, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxany, Piperidinony, Tetrahydropyrimidony, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid und Tetramethylensulfon ausgewählt ist, und einem Heteroaryl, das aus Aziridiny, Thienyl, Furany, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrroly, Imidazolyl, Pyridiny, Pyrimidiny, Pyraziny, Pyridaziny, Pyranly, Chinoxaliny, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinoliny, Chinazoliny, Naphthyridiny, Indazolyl, Triazolyl, Pyrazolo[3,4-b]pyrimidiny, Puriny, Pyrrolo[2,3-b]pyridiny, Pyrazolo[3,4-b]pyridiny, Tubercidiny, Oxazo[4,5-b]pyridiny und Imidazo[4,5-b]pyridiny ausgewählt ist;

R₇ Wasserstoff ist;

und jedes X für O steht.

[0032] In noch einer weiteren Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I), wie unmittelbar oben beschrieben, bereitgestellt, worin

R₅ ist: -O-, -S-, -NH-, C(O), eine lineare Kette, die aus -NH(CR₇R₈)_n-, -(CR₇R₈)_n-, -O(CR₇R₈)_n-, -C(O)-O(CR₇R₈)_n-, -S(CR₇R₈)_n-, -C(O)(CR₇R₈)_n- und -C(O)NH(CR₇R₈)_n- ausgewählt ist, worin n für 1–3 steht und jedes der oben erwähnten R₅ weiter durch R^a substituiert ist,

[0033] In noch einer weiteren Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I), wie unmittelbar oben beschrieben, bereitgestellt, worin

Ar¹ ausgewählt ist aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl und Indenyl, jedes Ar¹ mit einem R¹ substituiert ist und unabhängig mit zwei Gruppen R² substituiert ist;

R¹ für NO₂, NH₂, (C1-3)-Acyl-NH- oder die Formel: J-S(O)_m-N(R^c)- steht;

J für (C1-10)-Alkyl steht;

R₂ unabhängig aus (C1-6)-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, und (C1-3)-Alkoxy ausgewählt ist, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann;

R₃ und R₄ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, (C1-3)-Alkyl und Chlor ausgewählt sind;

R₆ aus Wasserstoff und Amino ausgewählt ist;

R₅ ist: -NH-, C(O), eine lineare Kette, die aus -NH(CR₇R₈)_n-, -(CR₇R₈)_n-, -O(CR₇R₈)_n-, -C(O)-O(CR₇R₈)_n-, -C(O)(CR₇R₈)_n- und -C(O)NH(CR₇R₈)_n- ausgewählt ist, worin n für 1–2 steht und jedes der oben erwähnten R₅ weiter durch R^a substituiert ist,

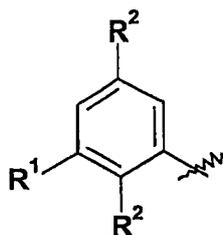
R^a und R^b unabhängig aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, (C3-7)-Cycloalkyl-(CO-2)-alkyl, Aryl, (C1-5)-Alkoxy, Amino, (C1-5)-Alkylamino, (C1-3)-Dialkylamino, (C1-3)-Acyl, (C1-5)-Alkoxy-carbonyl, (C1-3)-Acyloxy, (C1-3)-Acylamino, (C1-3)-Sulfonylamino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril ausgewählt sind;

oder R^a aus Pyrrolidiny, Pyrroliny, Morpholiny, Thiomorpholiny, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, Piperidiny, Piperaziny, Piperidinony, Tetrahydropyrimidony, Aziridiny, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrroly, Imidazolyl, Pyridiny, Pyrimidiny, Pyraziny und Pyridaziny ausgewählt ist.

[0034] In noch einer weiteren Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I), wie unmittelbar oben

beschrieben, bereitgestellt, worin

Ar¹



ist;

R¹ die Formel: J-S(O)₂-NH- aufweist;

J für (C1-5)-Alkyl steht;

R₂ unabhängig aus (C1-5)-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, und aus (C1-2)-Alkoxy ausgewählt ist, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann;

R₃ Wasserstoff ist;

R₄ aus Wasserstoff und Methyl ausgewählt ist;

R₅ aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, CH₂OH und CH₂OCH₃ ausgewählt ist.

[0035] In noch einer weiteren Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I), wie unmittelbar oben beschrieben, bereitgestellt, worin

R₃ Wasserstoff ist;

R₄ Methyl ist;

R^a aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, (C3-6)-Cycloalkyl-(CO-2)-alkyl, Phenyl, (C1-5)-Alkoxy, Amino, (C1-5)-Alkyl-amino, (C1-3)-Dialkylamino, (C1-3)-Acyl, (C1-5)-Alkoxy-carbonyl, (C1-3)-Acyloxy, (C1-3)-Acylamino, Hydroxy, Halogen ausgewählt ist;

oder R^a aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, Piperidinyl, Piperidinonyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl ausgewählt ist.

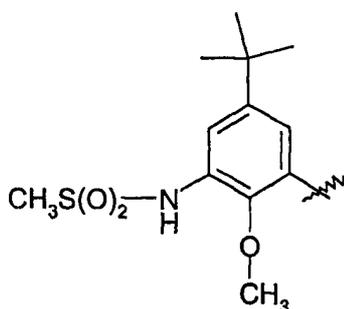
[0036] In noch einer weiteren Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I), wie unmittelbar oben beschrieben, bereitgestellt, worin

R^a aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, (C3-6)-Cycloalkyl, Phenyl, (C1-5)-Alkoxy, (C1-5) Alkoxy-carbonyl, (C1-3)-Acyloxy, (C1-3)-Acylamino, Hydroxy, Halogen ausgewählt ist;

oder R^a ist aus Morpholinyl, Piperidinyl und Pyridinyl ausgewählt.

[0037] In noch einer weiteren Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I), wie unmittelbar oben beschrieben, bereitgestellt, worin

Ar¹

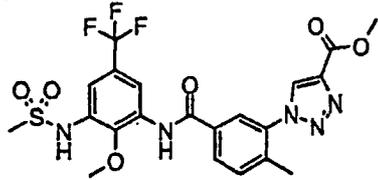
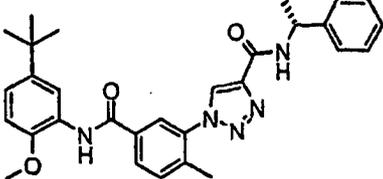


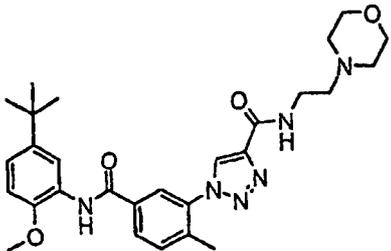
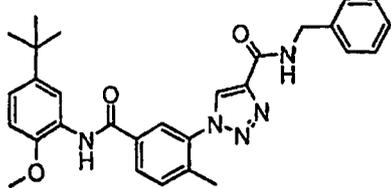
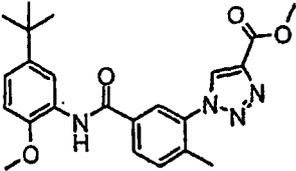
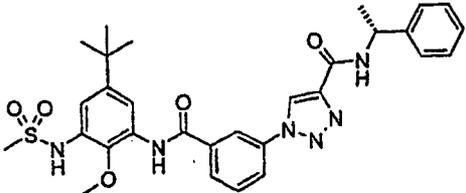
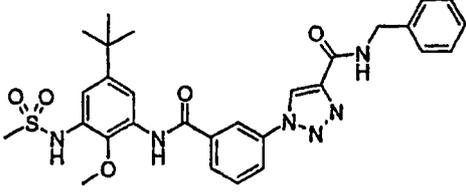
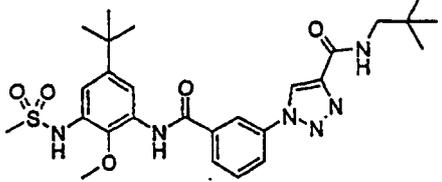
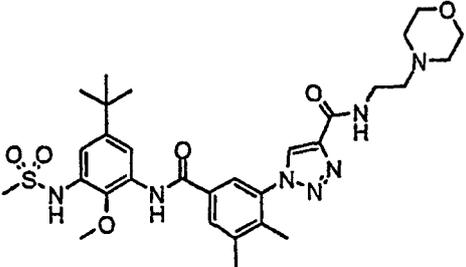
ist;

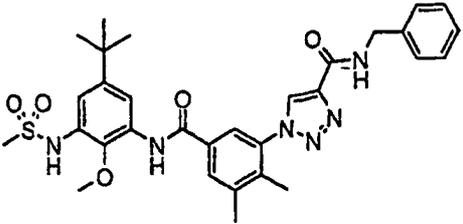
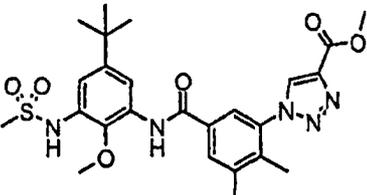
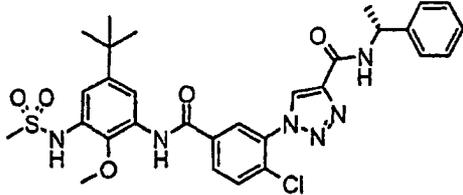
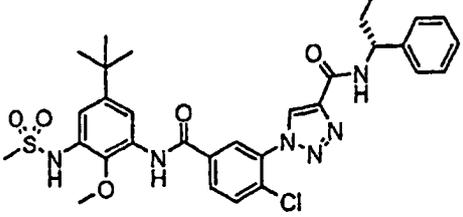
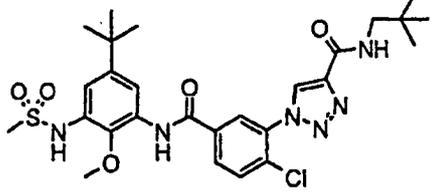
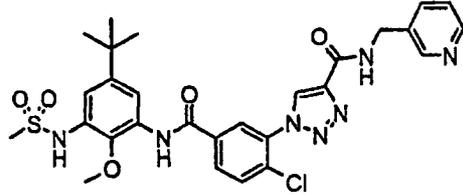
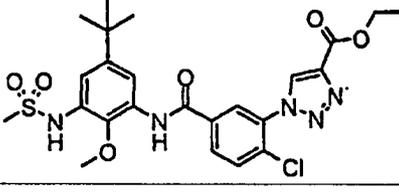
R₅ für -NH(CR₇R₈)_n-R^a steht, worin R^a aus Phenyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, (C1-5)-Alkyl und (C1-3)-Alkoxy ausgewählt ist.

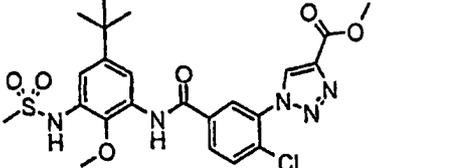
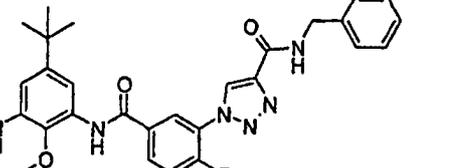
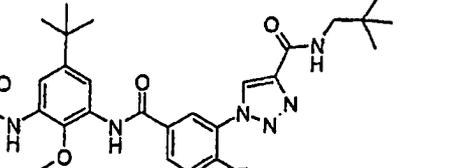
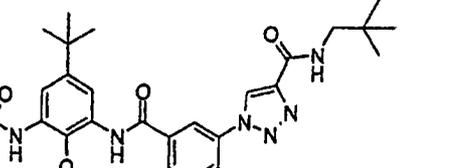
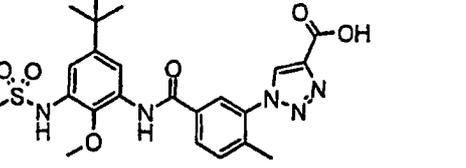
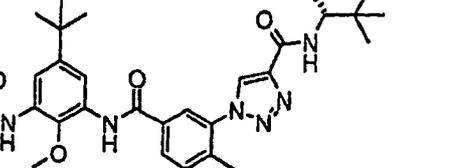
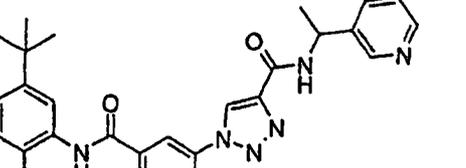
[0038] Das folgende sind repräsentative Verbindungen der Erfindung, die gemäß den nachstehenden allgemeinen Schemata und Arbeitsbeispielen hergestellt werden können.

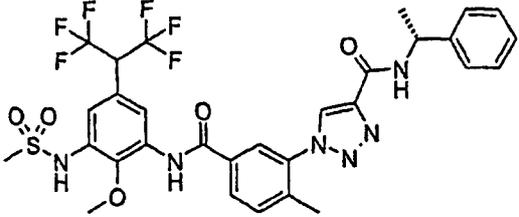
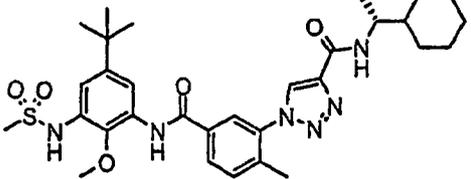
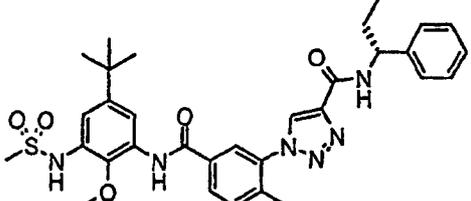
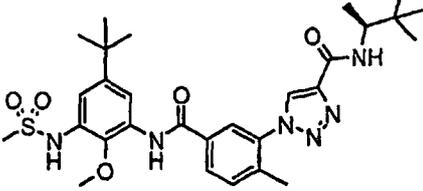
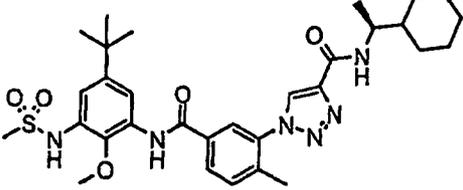
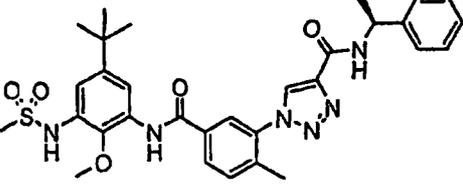
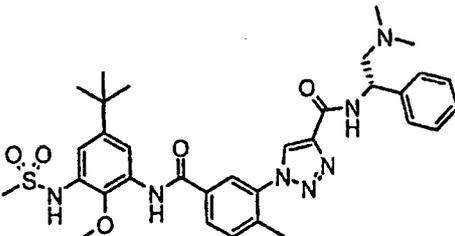
Tabelle I

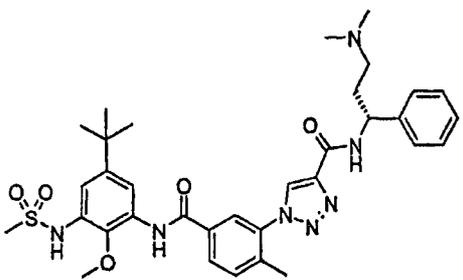
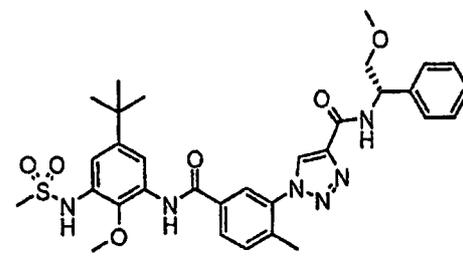
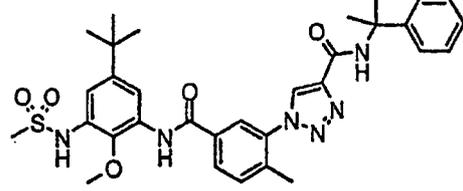
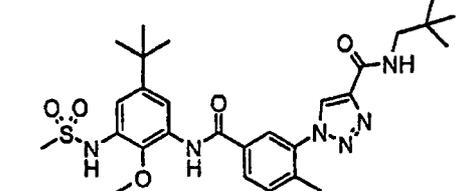
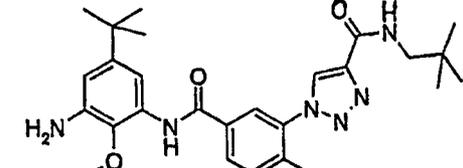
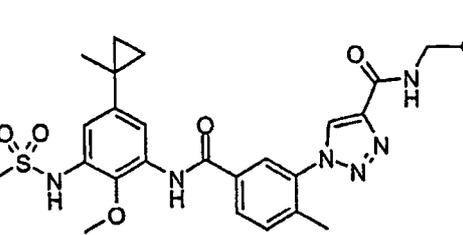
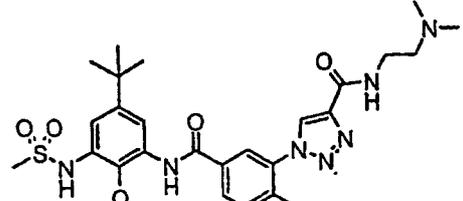
 <p>The structure shows a central 1,2,3-triazole ring. At the 4-position, there is a methyl ester group (-COOCH3). At the 1-position, there is a carbonyl group (-CO-) which is part of a carbamoyl linkage (-NH-CO-) to a 2-methylphenyl ring. This 2-methylphenyl ring is further substituted at the 5-position with a carbonyl group (-CO-) which is part of another carbamoyl linkage (-NH-CO-) to a 3-methanesulfonylamino-2-methoxy-5-trifluormethylphenyl ring.</p>	1-[5-(3-Methanesulfonylamino-2-methoxy-5-trifluormethylphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester
 <p>The structure shows a central 1,2,3-triazole ring. At the 4-position, there is a carbonyl group (-CO-) which is part of a carbamoyl linkage (-NH-CO-) to a (R)-1-phenylethyl group. At the 1-position, there is a carbonyl group (-CO-) which is part of a carbamoyl linkage (-NH-CO-) to a 2-methylphenyl ring. This 2-methylphenyl ring is further substituted at the 5-position with a carbonyl group (-CO-) which is part of another carbamoyl linkage (-NH-CO-) to a 5-tert-butyl-2-methoxyphenyl ring.</p>	1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethylamid

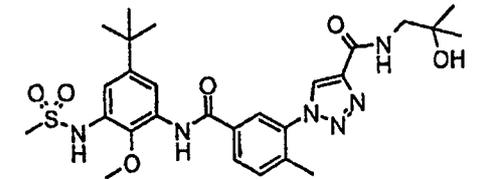
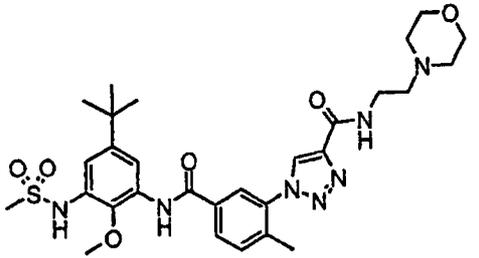
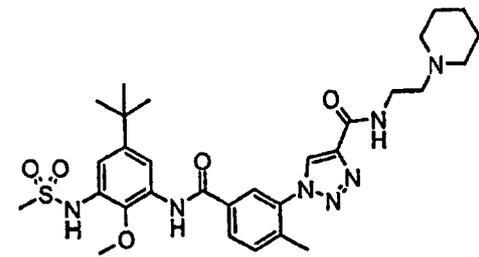
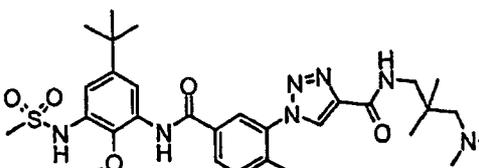
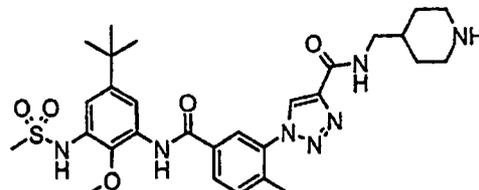
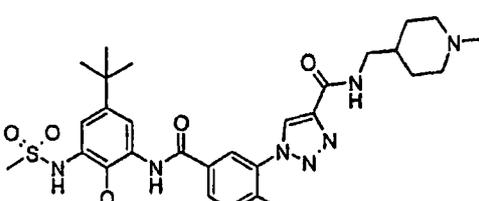
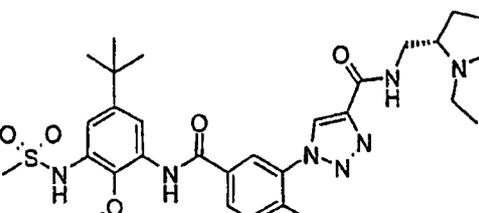
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester</p>
	<p>1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurebenzylamid</p>
	<p>1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid</p>

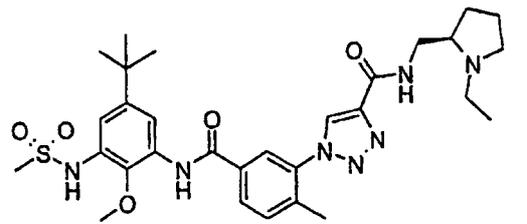
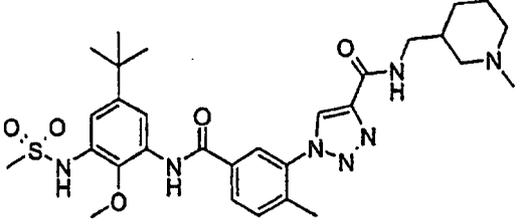
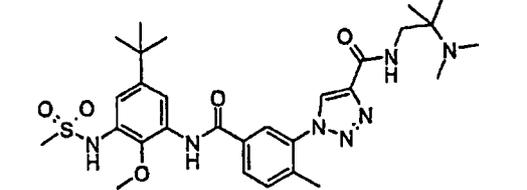
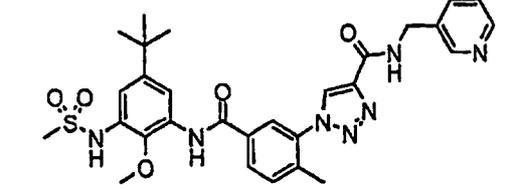
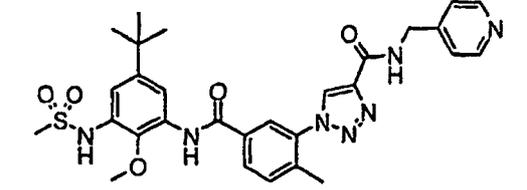
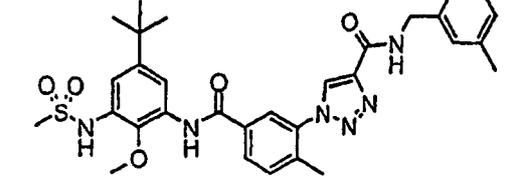
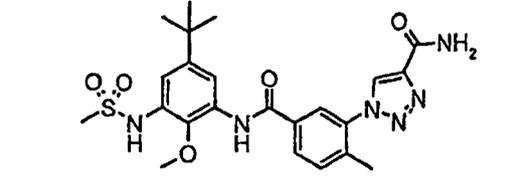
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureethylester</p>

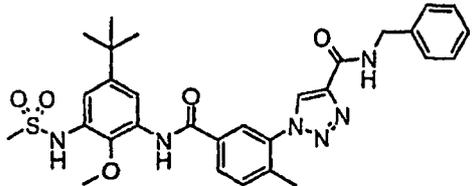
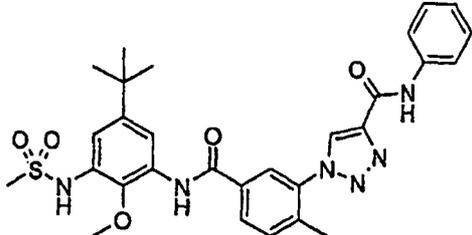
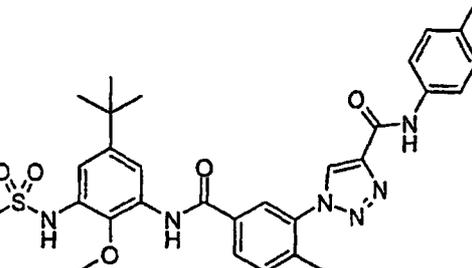
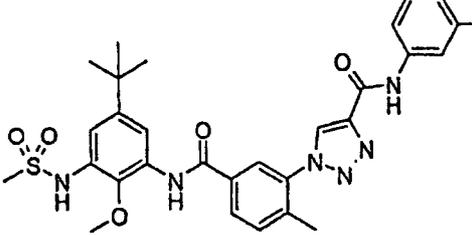
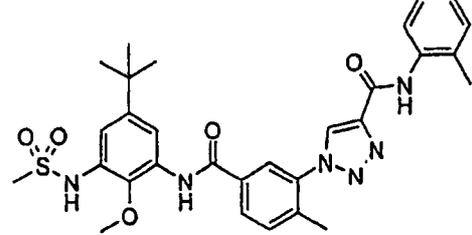
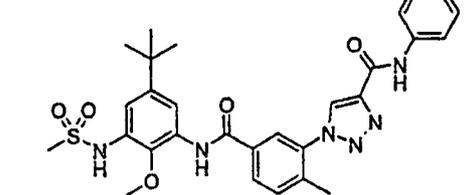
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorophenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-fluorophenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurebenzylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-fluorophenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-fluorophenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1,2,2-trimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(1-pyridin-3-ylethyl)amid</p>

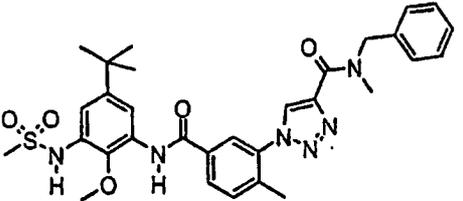
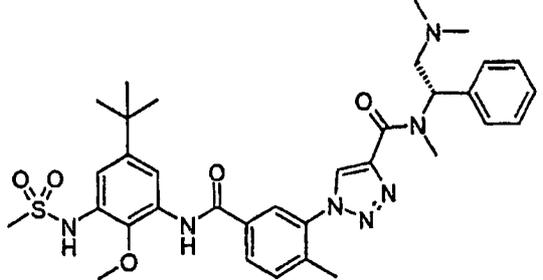
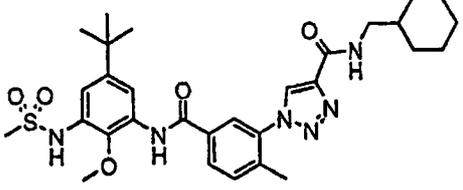
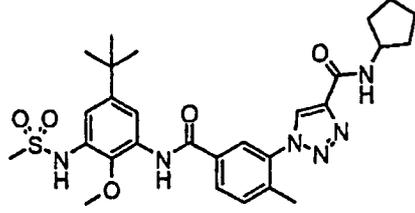
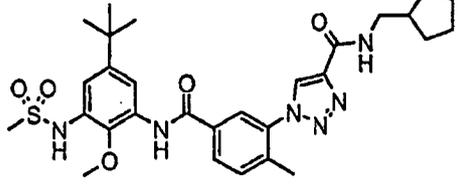
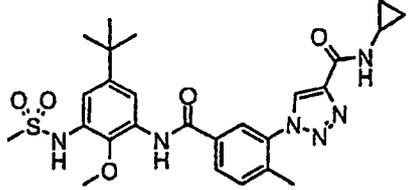
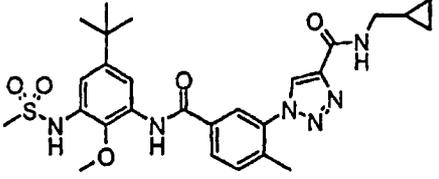
	<p>1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethylethyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-cyclohexylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-cyclohexylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-dimethylamino-1-phenylethyl)amid</p>

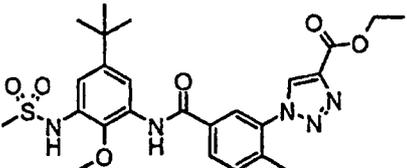
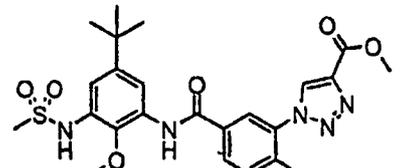
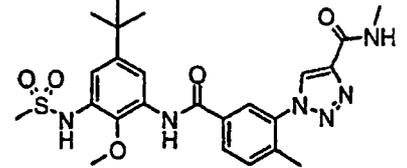
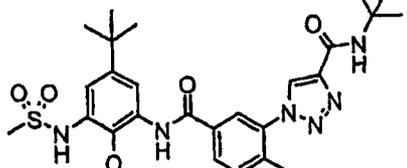
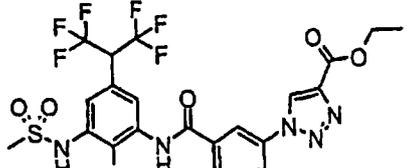
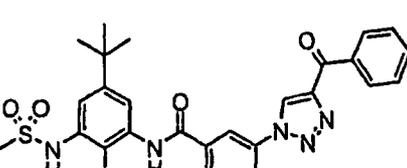
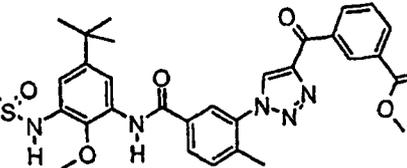
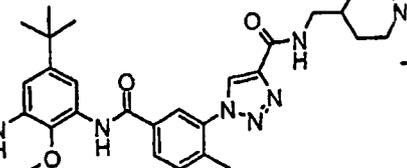
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-3-dimethylamino-1-phenylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-methoxy-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(1-methyl-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid</p>

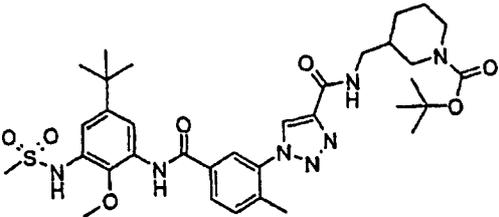
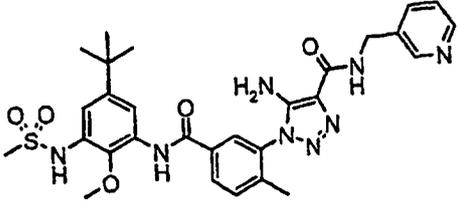
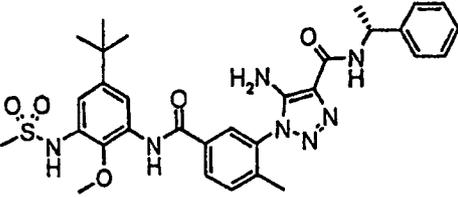
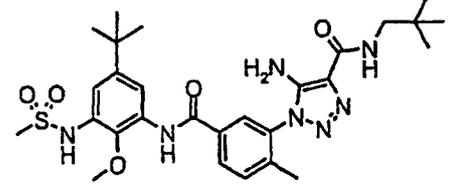
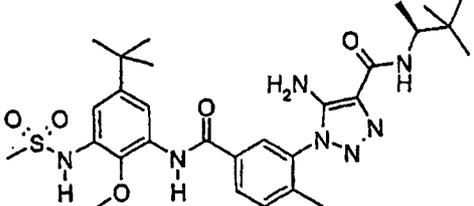
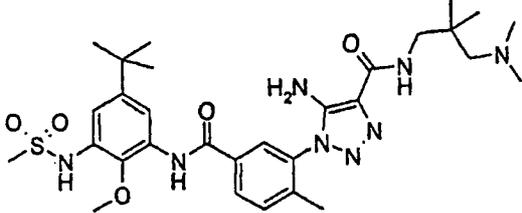
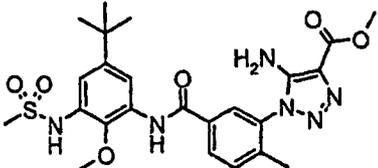
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-piperidin-1-ylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(piperidin-4-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-ethylpiperidin-4-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid</p>

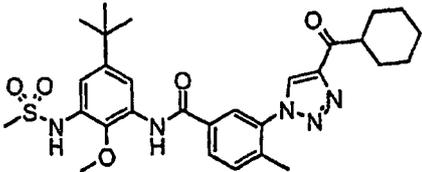
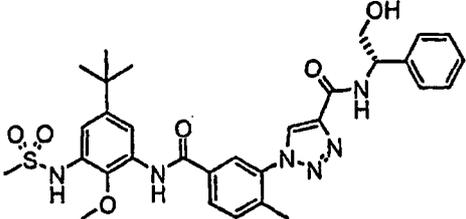
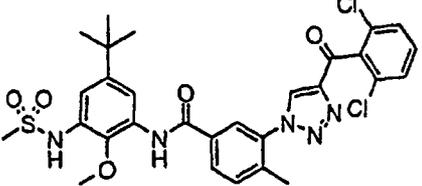
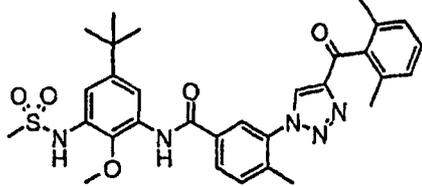
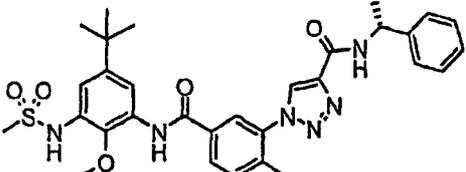
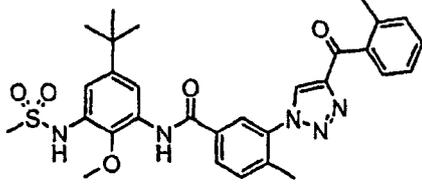
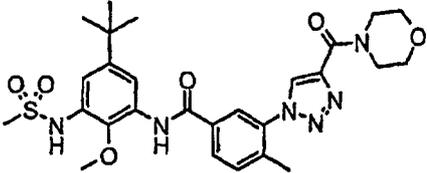
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-methylpiperidin-3-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2-dimethylamino-2-methylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-4-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-3-methylbenzylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureamid</p>

	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurephenylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-p-tolylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-m-tolylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-o-tolylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure(pyridin-4-yl)amid</p>

	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylmethamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure((S)-2-dimethylamino-1-phenylethyl)methylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclohexylmethamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclopentylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclopentylmethamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclopropylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclopropylmethamid</p>

	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureethylester</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-tert-butylamid</p>
	<p>1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethylethyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureethylester</p>
	<p>3-(4-Benzoyl-1,2,3-triazol-1-yl)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methylbenzamid</p>
	<p>3-{1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonyl}benzoesäuremethylester</p>
	<p>4-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester</p>

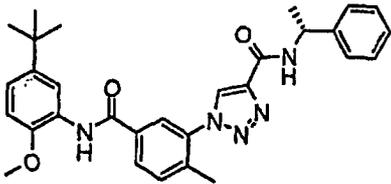
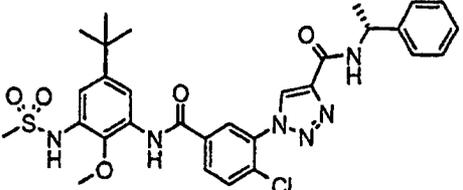
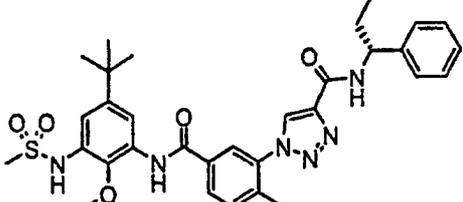
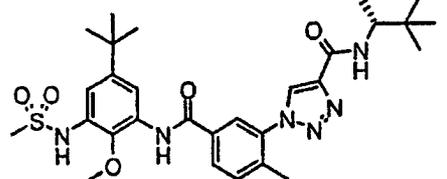
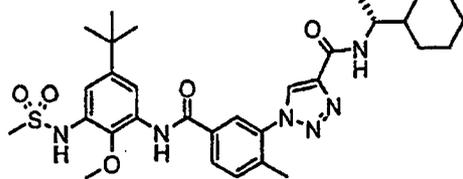
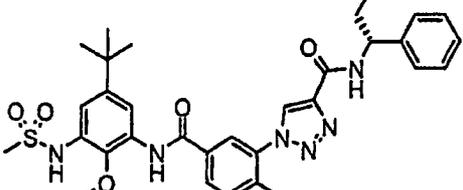
	<p>3-(((1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonyl)amino)methyl)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester</p>

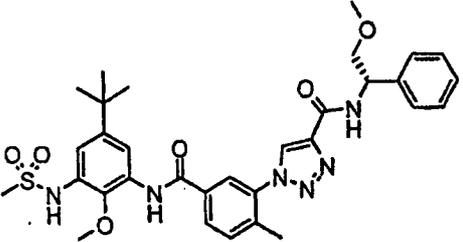
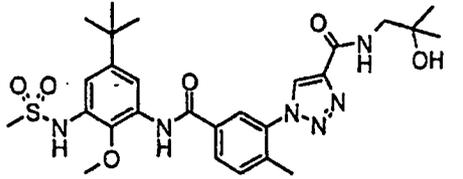
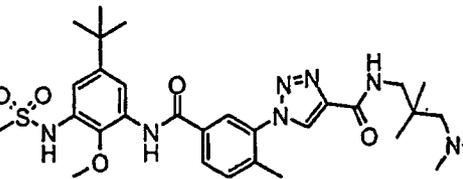
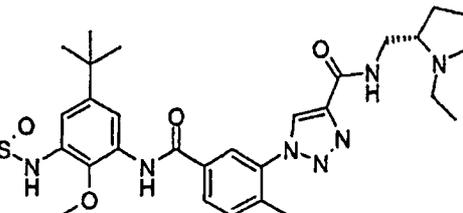
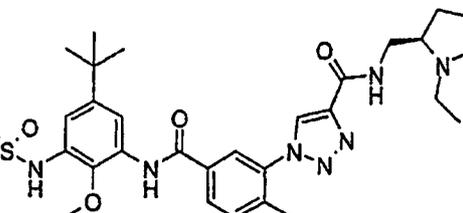
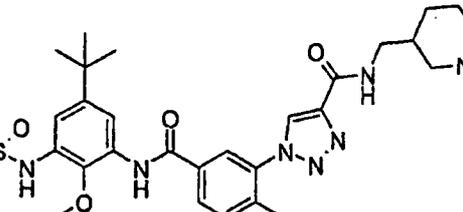
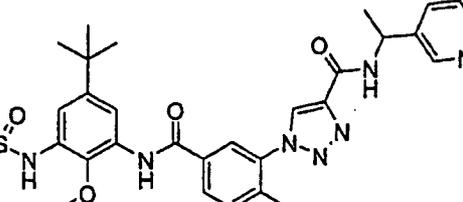
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-(4-cyclohexanecarbonyl)-1,2,3-triazol-1-yl)-4-methylbenzamid
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-((S)-3-hydroxy-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-(2,6-dichlorobenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-(2,6-dichlorobenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-((R)-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-benzamid
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-(2-methylbenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-benzamid
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-(morpholin-4-carbonyl)-1,2,3-triazol-1-yl]benzamid

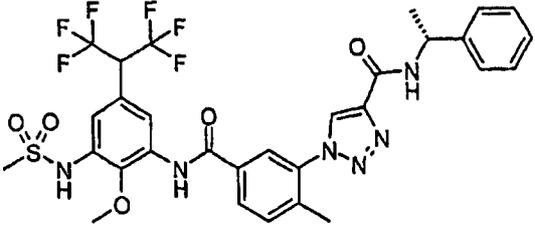
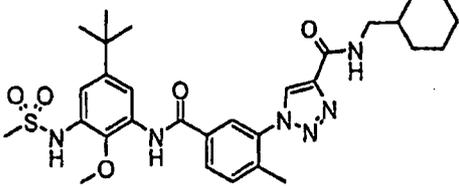
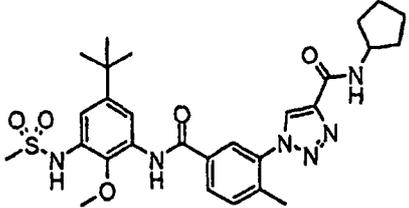
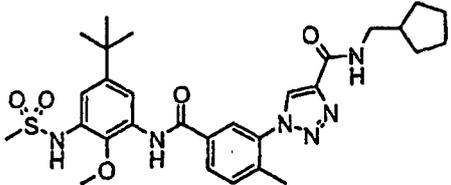
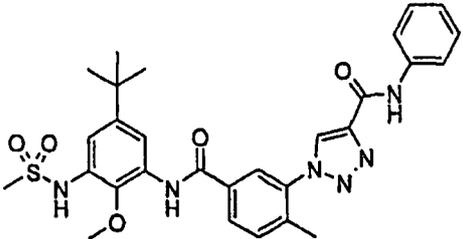
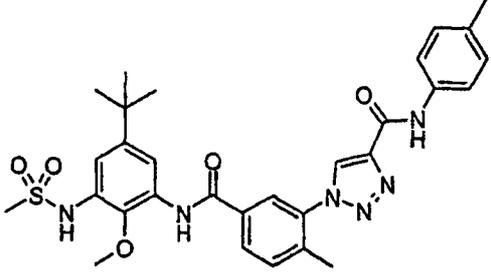
oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Säuren, Ester oder Isomere derselben.

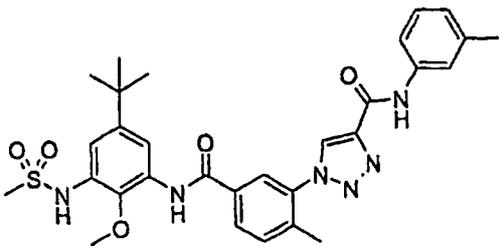
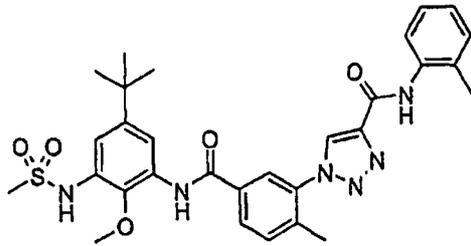
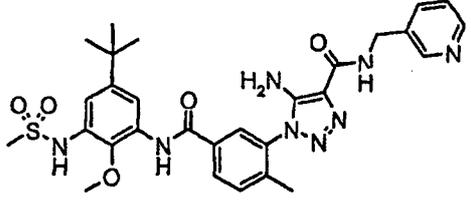
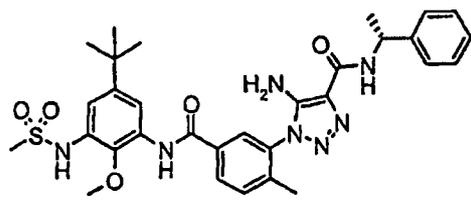
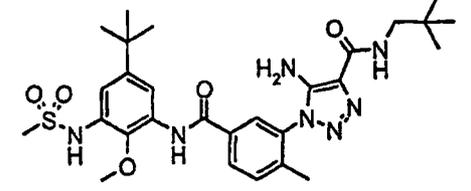
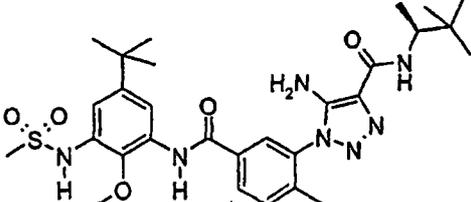
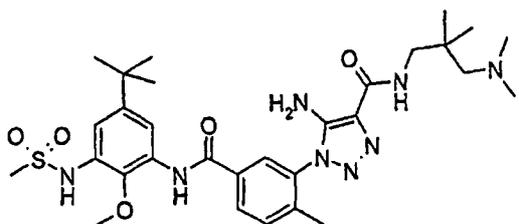
[0039] Bevorzugte Verbindungen sind in Tabelle II aufgeführt.

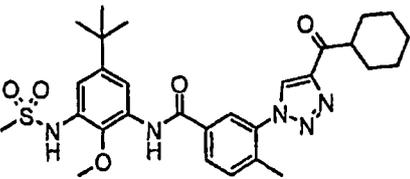
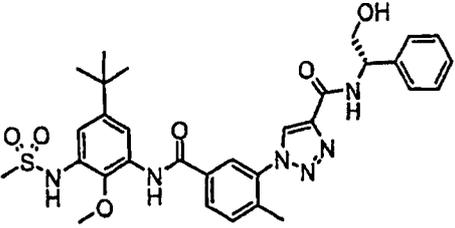
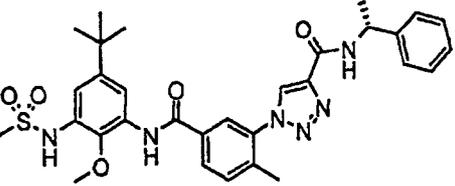
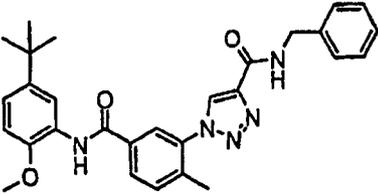
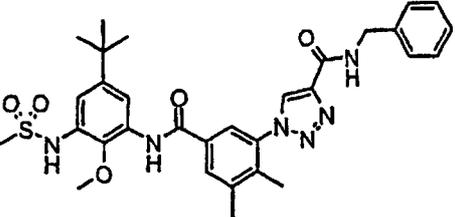
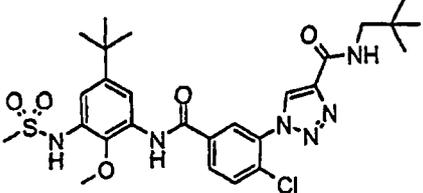
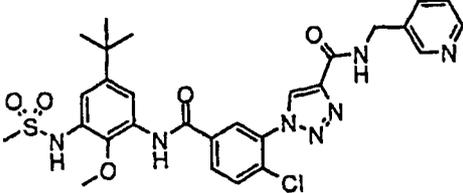
Tabelle II

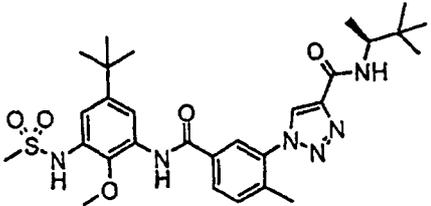
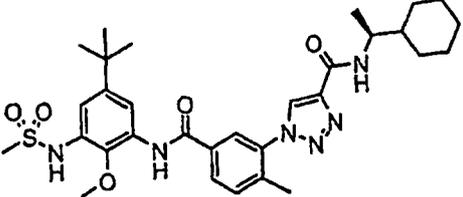
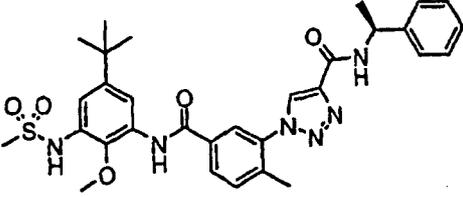
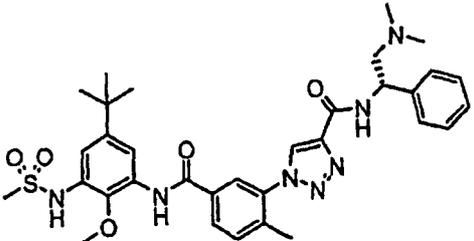
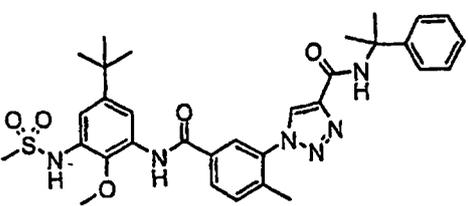
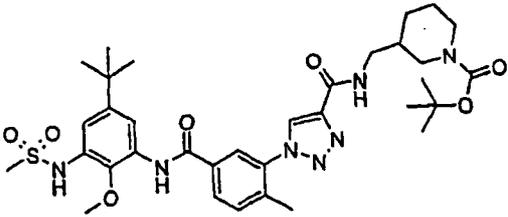
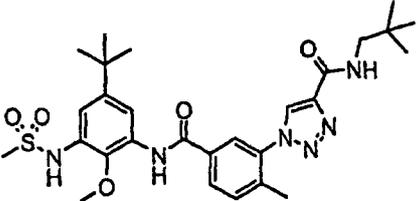
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-2-chlorophenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1,2,2-trimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-cyclohexylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid</p>

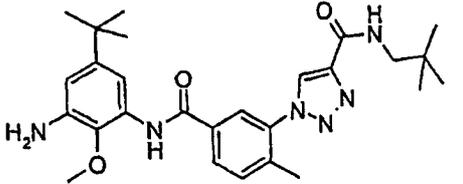
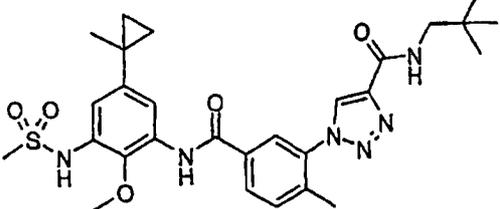
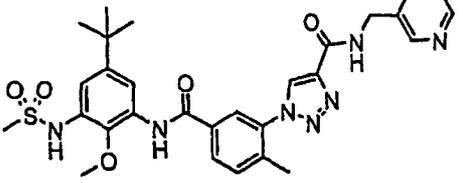
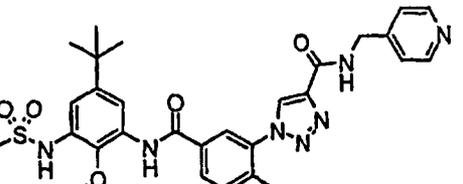
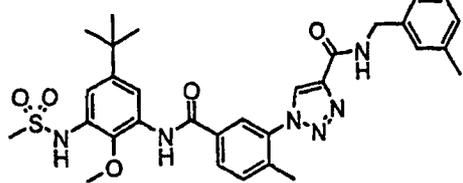
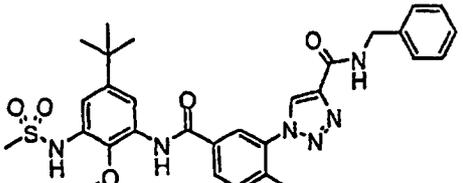
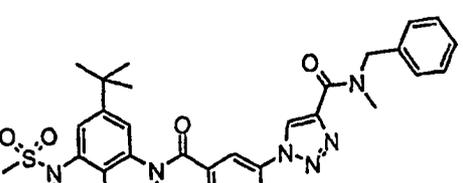
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-methoxy-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-methylpiperidin-3-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-pyridin-3-ylethyl)amid</p>

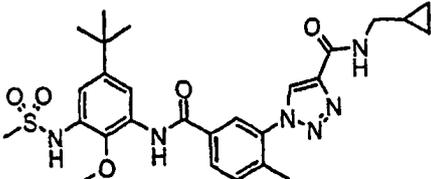
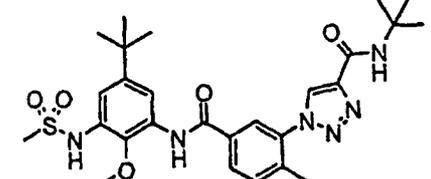
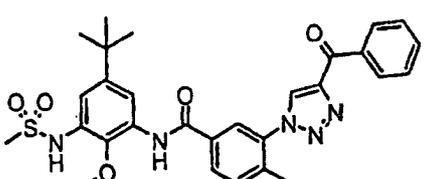
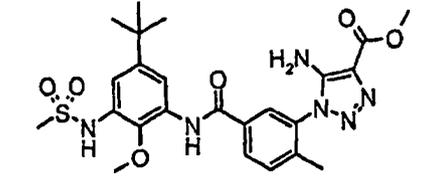
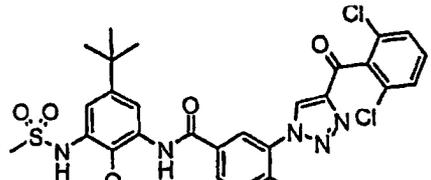
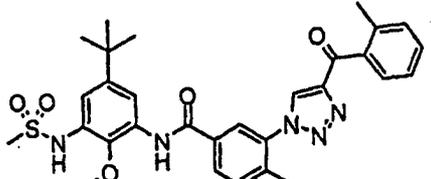
	<p>1-[5-(3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethylethyl)phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclohexylmethyamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-cyclopentylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-cyclopentylmethyamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurephenylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-p-tolyamid</p>

	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-m-tolylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-o-tolylamid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid</p>

	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-(4-cyclohexancarbonyl)-1,2,3-triazol-1-yl)-4-methylbenzamid
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-((S)-3-hydroxy-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid
	N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-((R)-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-benzamid
	1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid
	1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid
	1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid
	1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid

	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-cyclohexylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-dimethylamino-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(1-methyl-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>3-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonyl)amino)methyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>

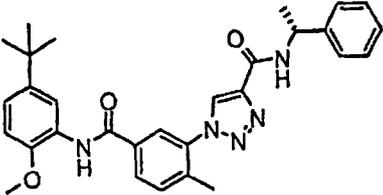
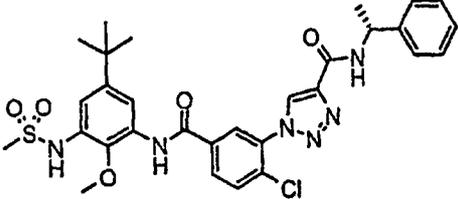
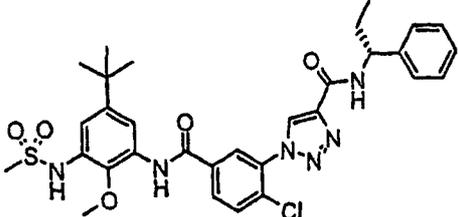
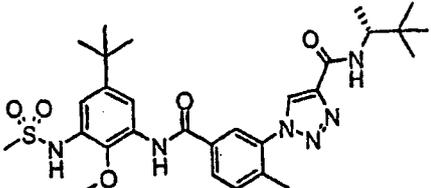
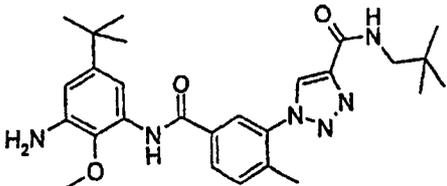
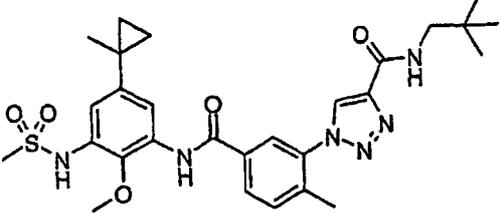
	<p>1-[5-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-{5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)-phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl}-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-[5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-[5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-4-ylmethyl)amid</p>
	<p>1-[5-[5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-3-methylbenzylamid</p>
	<p>1-[5-[5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid</p>
	<p>1-[5-[5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylmethylamid</p>

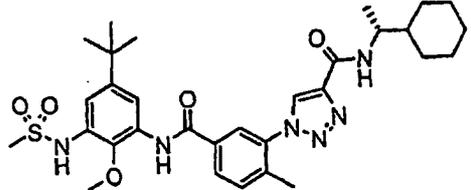
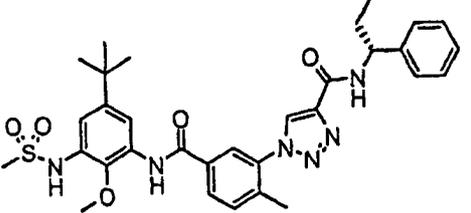
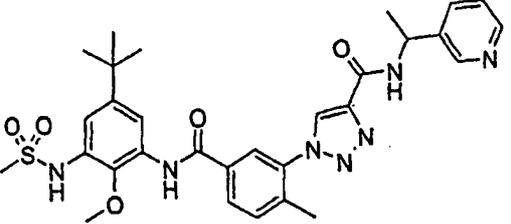
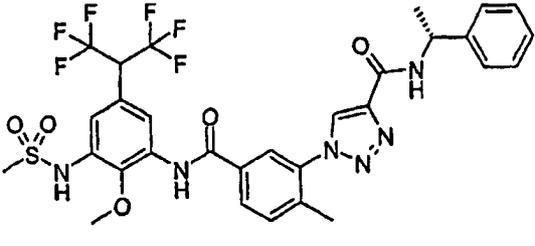
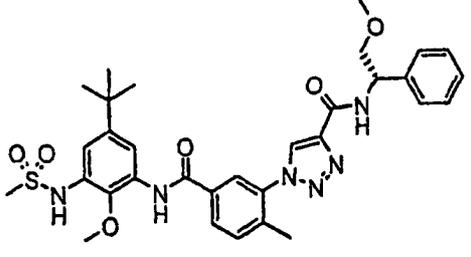
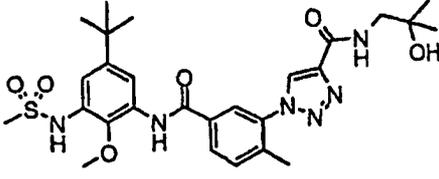
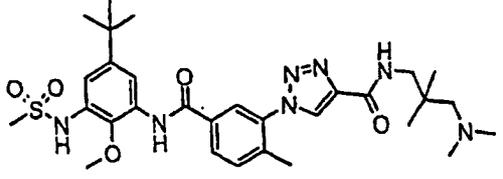
	<p>1-[5-[5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-cyclopropylmethylamid</p>
	<p>1-[5-[5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-tert-butylamid</p>
	<p>3-(4-Benzoyl-1,2,3-triazol-1-yl)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methylbenzamid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester</p>
	<p>N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid</p>
	<p>N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-(2-methylbenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-benzamid</p>

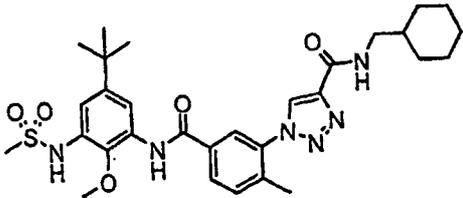
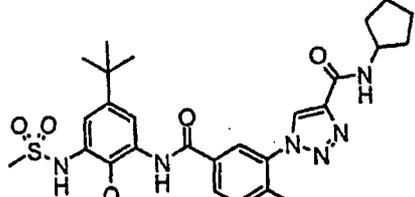
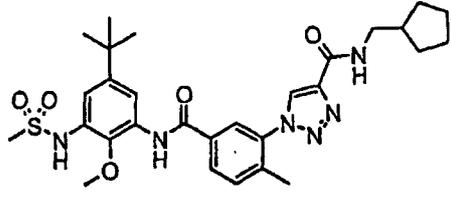
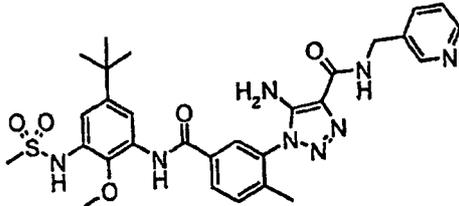
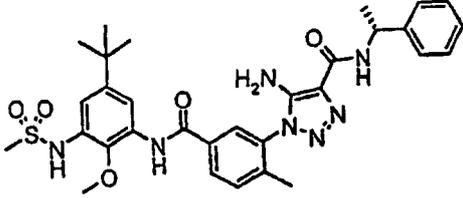
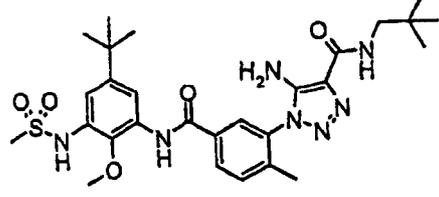
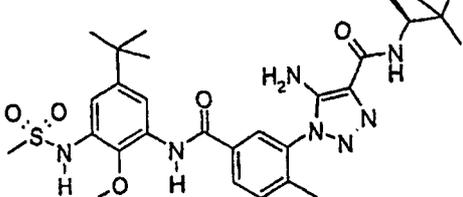
oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Säuren, Ester oder Isomere derselben.

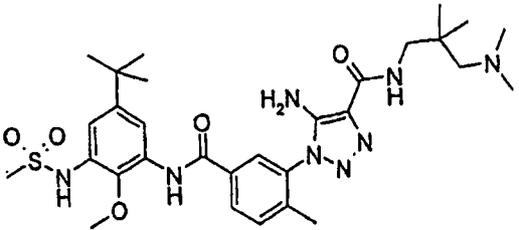
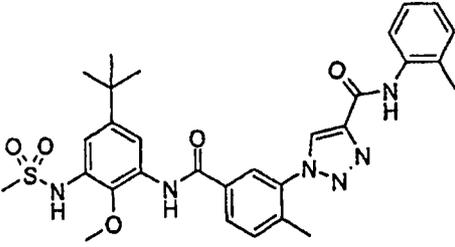
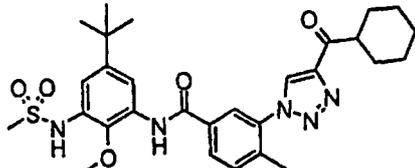
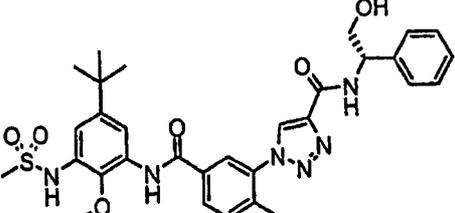
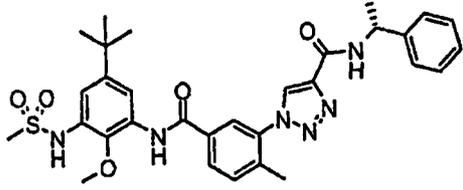
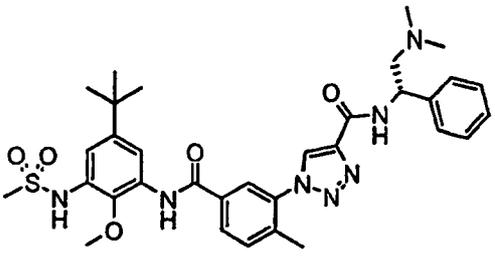
[0040] Die bevorzugtesten Verbindungen sind in Tabelle III aufgeführt.

Tabelle III

	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1,2,2-trimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(3-Amino-5-tert-butyl-3-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>

	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-cyclohexylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]-riazol-4-carbonsäure-(1-pyridin-3-ylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethylethyl)-phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-methoxy-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid</p>

	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbonyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-cyclohexylmethylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbonyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-cyclopentylamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbonyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-cyclopentylmethylamid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbonyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-yl)methylamid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbonyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbonyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbonyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid</p>

	<p>5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-o-tolylamid</p>
	<p>N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-(4-cyclohexancarboxyl-1,2,3-triazol-1-yl)-4-methylbenzamid</p>
	<p>N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-((S)-3-hydroxy-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid</p>
	<p>N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-((R)-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-benzamid</p>
	<p>1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-dimethylamino-1-phenylethyl)amid</p>

oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Säuren, Ester oder Isomere derselben.

[0041] In allen vorstehend in dieser Anmeldung offenbarten Verbindungen versteht es sich in dem Fall, in dem die Nomenklatur im Konflikt mit der Struktur steht, dass die Verbindung durch die Struktur definiert ist.

[0042] Von spezieller Bedeutung gemäß der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in denen Ar₁, X, R₃, R₄, R₅ und R₆ die angegebene Bedeutung aufweisen, zur Verwendung als pharmazeutische Zusammensetzungen mit Anticytokin-Aktivität.

[0043] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), in der Ar₁, X, R₃, R₄, R₅ und R₆ die angegebene Bedeutung aufweisen, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für

die Behandlung und/oder Verhütung einer bzw. eines Cytokin-vermittelten Krankheit oder Zustandes.

[0044] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die als aktive Substanz eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I), in der Ar_1 , X, R_3 , R_4 , R_5 und R_6 die angegebenen Bedeutungen aufweisen, oder die pharmazeutisch annehmbaren Derivate derselben, gegebenenfalls mit herkömmlichen Hilfsstoffen und/oder Trägern vereinigt, enthalten.

[0045] Die Erfindung umfasst die Verwendung aller oben beschriebenen Verbindungen, die ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und als Racemate oder racemische Mischungen, einzelne Enantiomere, diastereomere Mischungen und einzelne Diastereomere auftreten können. Alle derartigen isomeren Formen dieser Verbindungen sind ausdrücklich in der vorliegende Verbindung eingeschlossen. Jeder stereogene Kohlenstoff kann in der R- oder S-Konfiguration oder einer Kombination von Konfigurationen vorliegen.

[0046] Einige der Verbindungen der Formel (I) können in mehr als einer tautomeren Form vorliegen. Die Erfindung umfasst Verfahren zur Verwendung aller derartiger Tautomere.

[0047] Alle hierin in dieser Anmeldung verwendeten Ausdrücke sollen, falls nicht anders angegeben, in ihrer gewöhnlichen, in der Technik bekannten Bedeutung verstanden werden. Zum Beispiel ist „ C_{1-4} -Alkoxy“ ein C_{1-4} -Alkyl mit einem endständigen Sauerstoff, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy. Es versteht sich, dass alle Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen verzweigt oder unverzweigt sind, wo es strukturell möglich ist und falls nicht anders angegeben. Andere speziellere Definitionen sind wie folgt:

Der Ausdruck „Aroyl“, wie in der vorliegenden Anmeldung verwendet, soll so verstanden werden, dass er „Benzoyl“ oder „Naphthoyl“ bedeutet.

[0048] Carbocyclen schließen Kohlenwasserstoffringe ein, die drei bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten.

[0049] Diese Carbocyclen können entweder aromatische oder nicht-aromatische Ringsysteme sein. Die nicht-aromatischen Ringsysteme können einfach oder mehrfach ungesättigt sein. Bevorzugte Carbocyclen umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptanyl, Cycloheptenyl, Phenyl, Indanyl, Indenyl, Benzocyclobutanyl, Dihydro-naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, Decahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl. Gewisse Ausdrücke für Cycloalkyl, wie Cyclobutanyl und Cyclobutyl, werden austauschbar verwendet.

[0050] Der Ausdruck „Heterocyclus“ bezeichnet einen stabilen nicht-aromatischen 4–8-gliedrigen (aber bevorzugt 5- oder 6-gliedrigen) monocyclischen oder nichtaromatischen, 8–11-gliedrigen bicyclischen heterocyclischen Rest, der entweder gesättigt oder ungesättigt sein kann. Jeder Heterocyclus besteht aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren, bevorzugt 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Der Heterocyclus kann durch irgendein Atom des Cyclus, das die Schaffung einer stabilen Struktur zur Folge hat, angeknüpft sein. Falls nicht anders angegeben, umfassen Heterocyclen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, zum Beispiel Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, Dioxalanyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, Tetrahydrofuranlyl, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxanyl, Piperidinonyl, Tetrahydropyrimidinonyl, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid und Tetramethylensulfon.

[0051] Der Ausdruck „Heteroaryl“ soll so verstanden werden, dass er einen aromatischen 5–8-gliedrigen monocyclischen oder 8–11-gliedrigen bicyclischen Ring bedeutet, der 1–4 Heteroatome enthält, wie N, O und S. Falls nicht anders angegeben, umfassen derartige Heteroaryle Aziridinyl, Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranlyl, Chinoxalinylyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothiényl, Chinolinyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Indazolyl, Triazolyl, Pyrazolo[3,4-b]pyrimidinyl, Purinyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, Pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, Tubercidinyl, Oxazo[4,5-b]pyridinyl und Imidazo[4,5-b]pyridinyl.

[0052] Der Ausdruck „Heteroatom“, wie hierin verwendet, soll so verstanden werden, dass er Atome außer Kohlenstoff bedeutet, wie O, N, S und P.

[0053] In allen Alkylgruppen oder Kohlenstoffketten können ein oder mehrere Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch Heteroatome: O, S oder N ersetzt sein; es versteht sich, dass, falls N nicht substituiert ist, es dann für NH steht, es versteht sich ebenfalls, dass die Heteroatome entweder durch endständige Kohlenstoffatome oder innere Kohlenstoffatome mit einer verzweigten oder unverzweigten Kohlenstoffkette ersetzt sein können.

Derartige Gruppen können hierin durch oben beschriebene Gruppen, wie Oxo, ersetzt sein, was, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Definitionen wie: Alkoxy-carbonyl, Acyl, Amido und Thioxo zum Ergebnis hat.

[0054] Der Ausdruck „Aryl“, wie hierin verwendet, soll so verstanden werden, dass er einen aromatischen Carbocyclus oder ein Heteroaryl, wie hierin definiert, bedeutet. Jedes Aryl oder Heteroaryl umfasst, falls nicht anders angegeben, sein partiell oder vollständig hydriertes Derivat. Zum Beispiel kann Chinolinyl Decahydrochinolinyl und Tetrahydrochinolinyl einschließen, Naphthyl kann seine hydrierten Derivate, wie Tetrahydro-naphthyl, einschließen. Andere partiell oder vollständig hydrierten Derivate der hierin beschriebenen Aryl- und Heteroaryl-Verbindungen werden dem Fachmann offensichtlich.

[0055] Wie hierin verwendet, schließen „Stickstoff“ und „Schwefel“ jede oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form jedes basischen Stickstoffs ein. Zum Beispiel soll bei einem $-S-C_{1-6}$ -Alkylrest, falls nicht anders angegeben, dieser so verstanden werden, dass er $-S(O)-C_{1-6}$ -Alkyl und $-S(O)_2-C_{1-6}$ -Alkyl einschließt.

[0056] Der Ausdruck „Halogen“, wie in der vorliegenden Anmeldung verwendet, soll so verstanden werden, dass er Brom, Chlor, Fluor oder Iod, bevorzugt Fluor bedeutet. Die Definitionen „partiell oder vollständig halogeniert“; „partiell oder vollständig fluoriert“; „mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert“ umfassen z.B. Mono-, Di- oder Trihalogenderivate an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen. Bei Alkyl wäre ein nicht-beschränkendes Beispiel $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$ usw.

[0057] Die Verbindungen der Erfindung sind nur jene, die als „chemisch stabil“ angesehen werden, wie es vom Fachmann erkannt wird. Zum Beispiel ist eine Verbindung, die eine „freie Valenz“ oder ein „Carbanion“ aufweisen würde, keine Verbindung, die durch die hierin offenbarten erfindungsgemäßen Verfahren in Betracht gezogen würden.

[0058] Die Erfindung umfasst pharmazeutisch annehmbare Derivate und Verbindungen der Formel (I). Ein „pharmazeutisch annehmbares Derivat“ bezeichnet jedes pharmazeutisch annehmbare Salz oder jeden pharmazeutisch annehmbaren Ester oder irgendeine andere Verbindung, die bei Verabreichung an einen Patienten in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine für die Erfindung nützliche Verbindung oder einen pharmakologisch aktiven Metaboliten oder einen pharmakologisch aktiven Rest derselben bereitzustellen. Ein pharmakologisch aktiver Metabolit soll so verstanden werden, dass er jede Verbindung der Erfindung bedeutet, die enzymatisch oder chemisch metabolisiert werden kann. Dies umfasst z.B. hydroxylierte oder oxidierte Derivat-Verbindungen der Formel (I).

[0059] Pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen jene, die von pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Beispiele für geeignete Säuren umfassen Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Perchlor-, Fumar-, Malein-, Phosphor-, Glycol-, Milch-, Salicyl-, Bernstein-, Toluol-p-schwefel-, Wein-, Essig-, Citronen-, Methansulfon-, Ameisen-, Benzoe-, Malon-, Naphthalin-2-schwefel- und Benzolsulfonsäure. Andere Säuren, wie Oxalsäure, können, obwohl sie selbst pharmazeutisch nicht annehmbar sind, bei der Herstellung von Salzen verwendet werden, die als Zwischenprodukte beim Erhalt der Verbindungen und ihren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen nützlich sind. Salze, die von geeigneten Basen abgeleitet sind, umfassen Alkalimetall (z.B. Natrium-), Erdalkalimetall (z.B. Magnesium-), Ammonium- und $N-((C_1-C_4)\text{-alkyl})_4^+$ -Salze.

[0060] Zusätzlich liegt die Verwendung von Prodrugs von Verbindungen der Formel (I) im Bereich der Erfindung. Prodrugs umfassen jene Verbindungen, die bei einer einfachen chemischen Umwandlung so modifiziert werden, dass sie Verbindungen der Erfindung erzeugen. Einfache chemische Umwandlungen schließen Hydrolyse, Oxidation und Reduktion ein. Speziell kann, wenn ein Prodrug einem Patienten verabreicht wird, das Prodrug in eine vorstehend offenbarte Verbindung umgewandelt werden, wodurch die gewünschte pharmakologische Wirkung verliehen wird.

ALLGEMEINE SYNTHESVERFAHREN

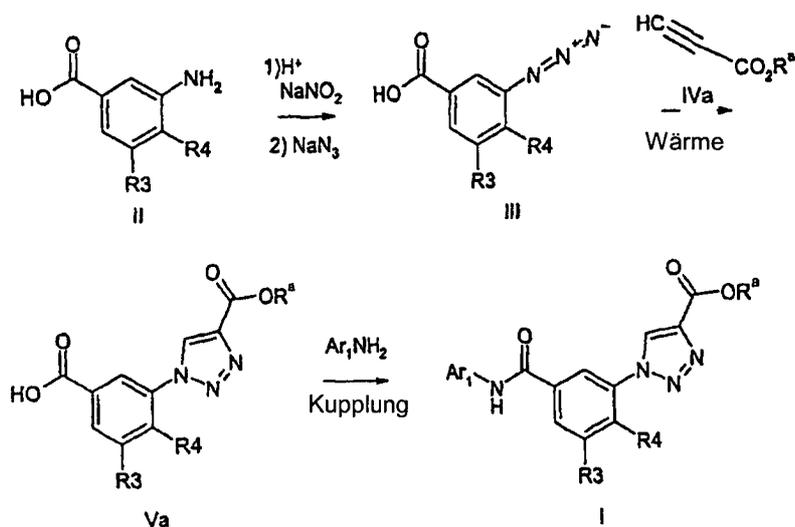
[0061] Die Erfindung stellt zusätzlich Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) bereit. Die Verbindungen der Erfindung können durch die nachstehend dargelegten allgemeinen Verfahren und Beispiele und dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden. In den nachstehenden Schemata sollen, falls nicht anders angegeben, Ar_1 , R_1-R_6 und X in den nachstehend gezeigten Formeln die für diese Gruppen in der Definition der vorstehend beschriebenen Formel (I) der Erfindung definierten Bedeutungen aufweisen. Zwischenprodukte, die in den nachstehenden Synthesen verwendet werden, sind entweder im Handel erhältlich

oder werden leicht durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt. In dieser Hinsicht kann weiter Bezug auf das U.S. Patent Nr. 6,358,945, die US-Anmeldungen Nr. 09/714,539, 09/834,797, 10/120,028, 10/143,322 und 10/147,675 Bezug genommen werden.

[0062] Der Reaktionsfortschritt kann durch herkömmliche Verfahren, wie Dünnschichtchromatographie (DSC), überwacht werden. Zwischenprodukte und Produkte können durch in der Technik bekannte Verfahren, einschließlich Säulenchromatographie, HPLC oder Umkristallisation, gereinigt werden.

[0063] Verbindungen der Formel (I) mit $R_5 = -OR^a$ können wie in Schema I beschrieben hergestellt werden.

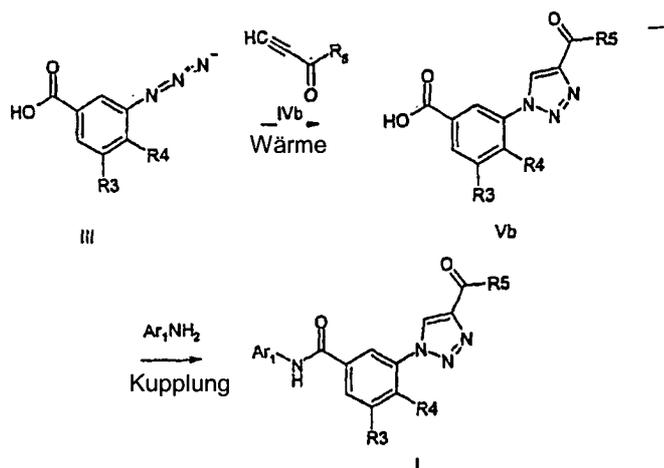
Schema I



[0064] Wie in Schema I veranschaulicht, wird eine gegebenenfalls substituierte 3-Aminobenzoesäure (II) mit $NaNO_2$ in einer wässrigen Säure, wie 2 N HCl, bei etwa $0^\circ C$ umgesetzt. Das Diazoniumsalz, das sich bildet, wird in situ mit einer kalten wässrigen Lösung von NaN_3 bei etwa $0^\circ C$ umgesetzt, was das Azid III liefert. Die Reaktion des Azids mit dem Alkinester IVa in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylacetamid (DMA), Ethanol oder Toluol, unter Erwärmen bei etwa $80^\circ C$ bis $120^\circ C$ in einem verschlossenen Rohr liefert das Triazol V und dessen Regioisomer. Alternativ kann ein geeignetes Kupfersalz, wie CuI (Pérez-Balderas, F. et al., Org. Lett. 2003, 1951–1954) oder $CuSO_4$ und Natriumascorbat (Rostovtsev, V.V. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2002, 41, 2596–2599), die Reaktion des Azids III und Alkins IV katalysieren, um das Triazol V zu liefern. Das Zwischenprodukt V wird dann mit dem gewünschten Anilin Ar_1NH_2 durch in der Technik bekannte Verfahren gekuppelt, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) mit $R_5 = OR^a$ zu erzeugen. Kupplungsverfahren können die Umwandlung der Benzoesäure V in das Säurechlorid z.B. durch Behandeln mit Oxalylchlorid und DMF in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder TNF, gefolgt von der Umsetzung mit der gewünschten Anilin-Verbindung Ar_1NH_2 in Anwesenheit einer geeigneten Base wie 2,6-Lutidin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan, einschließen. Alternativ kann man die Benzoesäure V unter in der Technik bekannten Standard-Peptid-Kupplungsbedingungen, z.B. Behandlung von V mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF, gefolgt von der Addition von Ar_1NH_2 , mit Ar_1NH_2 umsetzen. Das anfänglich gebildete (I) kann weiter durch in der Technik bekannte Verfahren modifiziert werden, um zusätzliche Verbindungen der Erfindung bereitzustellen. Einige dieser Verfahren sind in dem nachstehenden Abschnitt Synthesebeispiele erläutert.

[0065] Verbindungen der Formel (I), in der R_5 eine Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe ist, können aus III hergestellt werden, wie es im Schema II veranschaulicht ist.

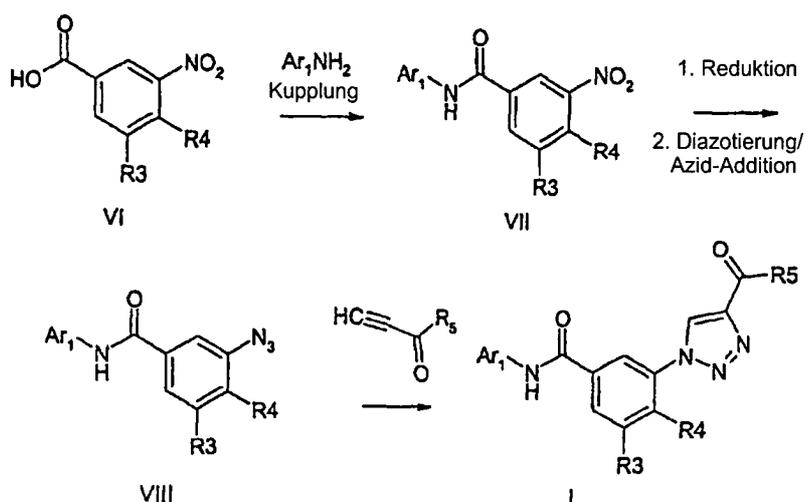
Schema II



[0066] Die Umsetzung von III mit einem Alkin, das mit dem gewünschten R_5 (IVb) substituiert ist, wie oben für den Alkinester (IVa) beschrieben, liefert das gewünschte Keton Vb. Die Kupplung mit Ar_1NH_2 , wie oben beschrieben, liefert die gewünschte Verbindung der Formel (I).

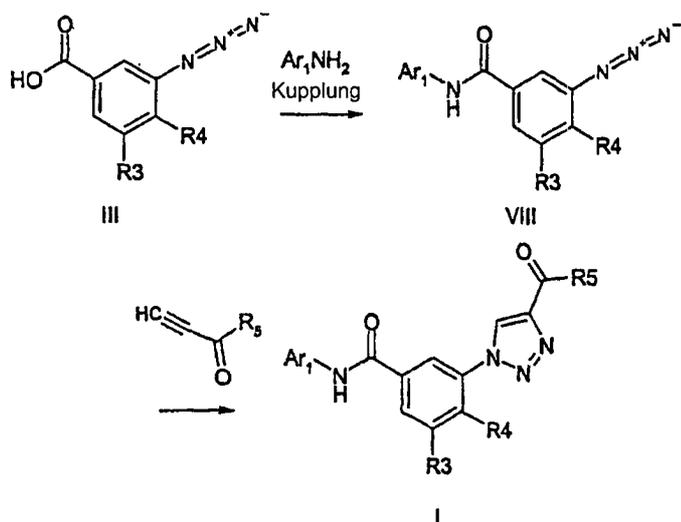
[0067] Eine Modifikation des Verfahrens in Schema I ist in Schema III erläutert und wird nachstehend beschrieben.

Schema III



[0068] In dieser Modifikation koppelt man die 3-Nitrobenzoesäure VI mit dem gewünschten Ar_1NH_2 , wie es oben für die Kupplungsschritte beschrieben wird, um das Amid VII zu bilden. Die Nitrogruppe wird dann durch in der Technik bekannte Verfahren, z.B. durch Rühren mit 1%-iger HOAc unter Wasserstoffatmosphäre in einem geeigneten Lösungsmittel wie MeOH in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators, wie Palladium auf Kohle, reduziert, was das Anilin VIII liefert. Die Bildung des Azids, gefolgt von der Umsetzung mit dem gewünschten Alkin-Zwischenprodukt, wie oben beschrieben, liefert die gewünschte Verbindung der Formel (I).

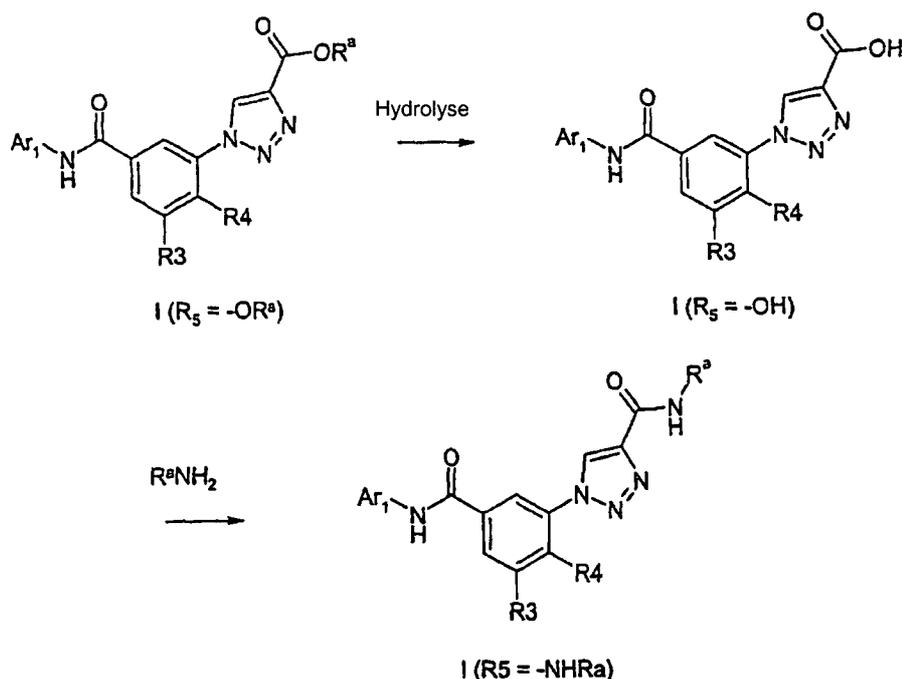
[0069] Eine weitere Modifikation des Verfahrens in Schema I ist in Schema IV veranschaulicht und wird nachstehend beschrieben.



[0070] In dieser Modifikation koppelt man die 3-Azidobenzoessäure III mit dem gewünschten Ar_1NH_2 , wie oben für die Kupplungsschritte beschrieben, um das Amid VIII zu bilden. Die Umsetzung von VIII mit dem gewünschten Alkin-Zwischenprodukt, wie oben beschrieben, liefert die gewünschte Verbindung der Formel I.

[0071] Verbindungen der Formel (I) mit $\text{R}_5 = -\text{NHR}^a$ können aus Verbindungen der Formel (I) mit $\text{R}_5 = -\text{OR}^a$ durch Verfahren hergestellt werden, die in der Technik bekannt sind und in Schema IV veranschaulicht sind.

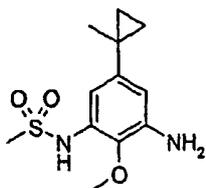
Schema IV



[0072] Die Hydrolyse von I ($\text{R} = \text{OR}^a$) z.B. durch Behandlung mit wässriger Base in einem geeigneten Lösungsmittel wie MeOH liefert die Carbonsäure I ($\text{R}_5 = -\text{OH}$). Die Carbonsäure wird dann mit dem gewünschten Amin R^aNH_2 durch Verfahren gekuppelt, die in der Technik bekannt sind und in dem nachstehenden Abschnitt Synthesebeispiele beschrieben werden, um die gewünschte Verbindung zu liefern.

[0073] Anilinverbindungen Ar_1NH_2 werden leicht aus kommerziell erhältlichen Zwischenprodukten durch in der Technik bekannte Verfahren hergestellt. In dieser Hinsicht kann weiter auf Literaturstellen Bezug genommen werden, die im ersten Absatz dieses Abschnitts angeführt sind.

Verbindung 1: N-[3-Amino-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenyl]methansulfonamid



[0074] Zu einer Lösung von 4-Hydroxyacetophenon (10,0 g, 73,5 mMol) in DMF (74 ml) wurden Imidazol (12,0 g, 176,3 mMol) und tert-Butyldimethylsilylchlorid (13,3 g, 88,1 mMol) gegeben. Die farblose Mischung wurde 0,75 h bei RT gerührt, dann mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 gequench. Die wässrige Phase wurde mit Hexanen extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigtem NaHCO_3 gewaschen. Die organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, was 1-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)phenyl]ethanon (18,0 g, 98 %) als weißen Festkörper lieferte, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde. ESI-MS (m/z 251, M+H).

[0075] Methyl(triphenylphosphonium)bromid (17,1 g, 48,0 mMol) wurde in THF (96 ml) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. n-Butyllithium (2,5 M in Hexan, 19,2 ml, 48,0 mMol) wurde zu der Mischung getropft. Die rote Lösung wurde 0,5 h bei RT gerührt. 1-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)phenyl]ethanon (10,0 g, 40,0 mMol) wurde dazugegeben. Die Lösung wurde leuchtend gelb, und es bildete sich ein weißer Niederschlag. Die Mischung wurde 1 h bei RT gerührt, und dann wurde die Lösung mit gesättigtem NaHCO_3 gequench. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigtem NaHCO_3 gewaschen. Die organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Die resultierende Mischung wurde durch einen Pfropfen aus Kieselgel eluiert (Hexane), und das Filtrat wurde konzentriert, was tert-Butyl(4-isopropenylphenoxy)dimethylsilan (8,36 g, 84 %) als farbloses Öl lieferte. ESI-MS (m/z 249, M+H).

[0076] Diethylzink (1,0 M in Hexanen, 69 ml, 69 mMol) wurde zu einer Lösung von tert-Butyl(4-isopropenylphenoxy)dimethylsilan (6,85 g, 27,6 mMol) in Dichlorethan bei 0 °C gegeben. Diiodmethan (11,2 ml, 138 mMol) wurde dann zu der Lösung getropft, und die resultierende Mischung wurde 0,5 h bei 0 °C gerührt und über 2 h auf RT aufwärmen gelassen. Die opake Mischung wurde mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl gequench. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 gewaschen. Die organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, durch Celite filtriert und konzentriert. Der rohe TBS-Ether wurde in THP (50 ml) gelöst, und TBAF (1,0 M in THF, 28 ml, 28 mMol) wurde bei RT dazugegeben. Die Lösung wurde 2 h gerührt und dann mit wässriger 1,0 M HCl gequench. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigtem NaHCO_3 gewaschen. Die organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie (1 % 2-Propanol/12 Ethylacetat in Hexanen) lieferte 4-(1-Methylcyclopropyl)phenol (2,77 g, 68 %) als weißen Festkörper.

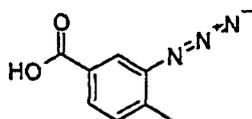
[0077] (NO)₁₈-Krone-6- $\text{H}(\text{NO}_3)_2$ (18,0 g, 43,0 mMol) wurde zu einer Lösung von Phenol-4-(1-methylcyclopropyl)phenol (2,77 g, 18,7 mMol) in Ethylacetat gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 min zum Rückfluss erwärmt und dann auf RT abgekühlt. Die Mischung wurde auf 1,0 M HCl gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde wieder in Acetonitril/Methanol (9:1, 62 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt, und N,N-Diisopropylethylamin (13 ml, 74,8 mMol) wurde langsam dazugegeben. Die tief rote Lösung wurde auf RT erwärmt, und Trimethylsilyldiazomethan (2,0 M in Hexan, 18,7 ml, 37,4 mMol) wurde langsam dazugegeben, um die Stickstoffentwicklung zu steuern. Nach 0,5-stündigem Rühren bei RT wurde die Mischung konzentriert und zwischen Methylenechlorid und gesättigtem NH_4Cl verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Methylenechlorid extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie (6 % Ethylacetat in Hexanen) lieferte 2-Methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3-dinitrobenzol (2,21 g, 47 %) als rotes Öl.

[0078] Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (11,9 g, 52,6 mMol) wurde zu einer Lösung von 2-Methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3-dinitrobenzol (2,21 g, 8,76 mMol) in Ethylacetat (30 ml) gegeben. Die Mischung wurde 0,25 h am Rückfluss erwärmt, wobei die Lösung eine rote Farbe annahm. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und auf wässriges 2,0 M NaOH gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten

organischen Schichten wurden mit gesättigtem NaHCO_3 gewaschen. Die organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, durch einen Pfropfen aus Kieselgel eluiert (1 % Ammoniumhydroxid in Methylenchlorid), und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde wieder in Et_2O gelöst und mit 1,0 M HCl extrahiert (3 x). Der pH der vereinigten wässrigen Schichten wurden mit 2,0 M NaOH auf pH = 12 eingestellt, und diese wurden mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, was 2-Methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)benzol-1,3-diamin (860 mg, 52 %) als rotes Öl lieferte. ESI-MS (m/z 193, M+H).

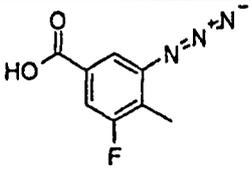
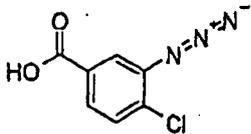
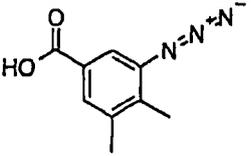
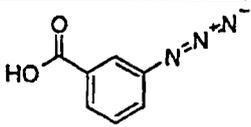
[0079] Triethylamin (521 μl , 3,74 mMol) wurde zu einer Lösung von 2-Methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)benzol-1,3-diamin (718 mg, 3,74 mMol) in Methylenchlorid bei -10°C gegeben. Methansulfonylchlorid (290 μl , 3,74 mMol) wurde dann über eine 10-minütige Zeitspanne dazugetropft, und die resultierende Lösung wurde langsam über 2 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Mischung wurde mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 gequench, und die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie ((1 % Ammoniumhydroxid/35 % Ethylacetat in Hexanen bis 1 % Ammoniumhydroxid/50 % Ethylacetat in Hexanen) lieferte einen roten Festkörper, der mit Diethylether/Hexanen (1:1) digeriert wurde, was Verbindung 1 (510 mg, 51 %) als hellbraunen Festkörper lieferte: F.p. $144\text{--}146^\circ\text{C}$. ESI-MS (m/z 271, M+H).

Verbindung 2: 3-Azido-4-methylbenzoesäure

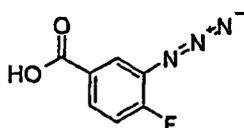


[0080] 3-Amino-4-methylbenzoesäure (2,28 g, 15,1 mMol) wurde in 65 ml 2 N HCl suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Eine gekühlte Lösung von 1,25 g (18,1 mMol) NaNO_2 in 5 ml Wasser wurde langsam dazugegeben, und die Lösung wurde 30 min gerührt. Die Mischung wurde durch einen Pfropfen aus Diatomeenerde filtriert und dann auf ein 0°C -Bad zurückgegeben, wo 1,08 g (16,6 mMol) NaN_3 , gelöst in etwa 5 ml Wasser, langsam dazugegeben wurden. Es entwickelte sich sofort Gas, und es bildete sich ein Niederschlag. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter einem Luftstrom getrocknet, was 2,34 g (13,4 mMol; 88 %) Verbindung 2 als weißen Festkörper lieferte.

[0081] Die Folgenden wurden auf analoge Weise wie Verbindung 2 hergestellt:

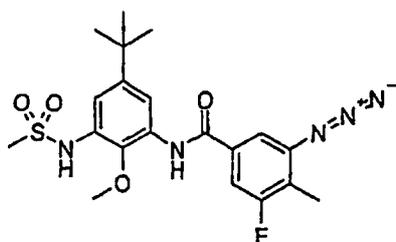
	Verbindung 3: 3-Azido-5-fluor-4-methylbenzoessäure
	Verbindung 4: 3-Azido-4-chlorobenzoessäure
	Verbindung 5: 3-Azido-4,5-dimethylbenzoessäure
	Verbindung 6: 3-Azidobenzoessäure

Verbindung 7: 3-Azido-4-methylbenzoessäure



[0082] Eine Mischung von 1,04 g (5,62 mMol) 3-Nitro-4-fluorbenzoessäure und 105 mg Pd/C in 10 ml TFA wurde 12 Stunden lang unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Die Mischung wurde dann durch Celite filtriert und der Filterkuchen wurde mit 20 ml TFA gewaschen. Die hellgelbe Lösung wurde dann 10 min unter N₂ bei 0 °C gerührt, und 405 mg (5,87 mMol) NaNO₂ wurden über 15 min in kleinen Portionen dazugegeben. Nach zusätzlichen 15 min wurden dann 400 mg (6,15 mMol) NaN₃ vorsichtig in Portionen dazugegeben. Es entwickelte sich langsam Gas, und nach 1 h wurde die Mischung auf 20 ml Wasser und 50 ml Eis gegossen. Nachdem das Eis geschmolzen war, wurde der resultierende Niederschlag abfiltriert und mit Wasser und Hexanen gewaschen, dann unter Vakuum getrocknet, was 964 mg Verbindung 7 als weißes Pulver lieferte.

Verbindung 8: 3-Azido-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-5-fluor-4-methylbenzamid

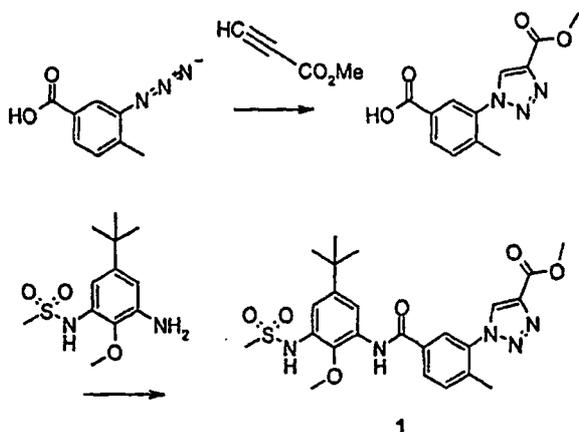


[0083] Verbindung 3 (241 mg, 1,24 mMol) wurde in 3 ml Dichlormethan und 3 ml THF suspendiert. Oxalylchlorid (0,14 ml, 1,5 mMol) wurde dazugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von 10 % DMF in THF. Es entwickelte sich sofort Gas, und die Mischung wurde innerhalb 10 min homogen. Die Mischung wurde insgesamt 1 h gerührt und dann konzentriert, was einen weißlichen Festkörper lieferte. Der Rückstand wurde wieder in trockenem Dichlormethan (5 ml) gelöst, und 391 mg (1,27 mMol) N-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methan-

sulfonamid-Hydrochlorid wurden dazugegeben, gefolgt von 0,44 ml (2,5 mMol) iPr_2EtN . Die Mischung wurde homogen und wurde 4 h gerührt, dann wurden 10 ml Dichlormethan dazugegeben, und die Lösung wurde mit 1 M $NaHSO_4$ und gesättigtem $NaHCO_3$ gewaschen. Der Extrakt wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, was 516 mg Verbindung 8 als hellbraunes Pulver lieferte.

[0084] Verbindung 9: 3-Azido-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-fluorbenzamid wurde aus Verbindung 7 auf analoge Weise wie Verbindung 8 hergestellt.

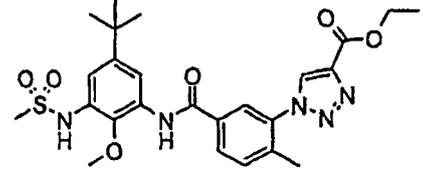
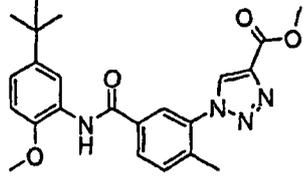
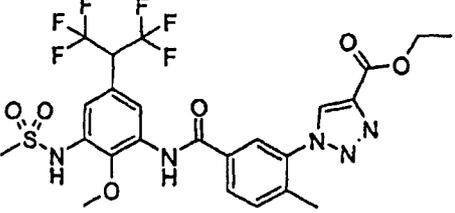
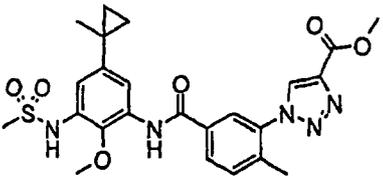
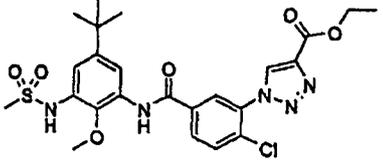
Beispiel 1: Synthese von 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester



[0085] Eine Mischung von 1,11 g (6,27 mMol) 3-Azido-4-methylbenzoesäure (Verbindung 2) und 1,12 ml (12,5 mMol) Methylpropiolat wurde bei 110 °C über Nacht in einem verschlossenen Rohr in 4,2 ml DMA gerührt. Die resultierende braune Lösung wurde in Wasser gegossen, und der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und dann aus EtOH/Wasser umkristallisiert, was 1,02 g (62,3 %) 1-(5-Carboxy-2-methylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester als gelbbraune Kristalle lieferte. ESI-MS (m/z 262,100, M+1).

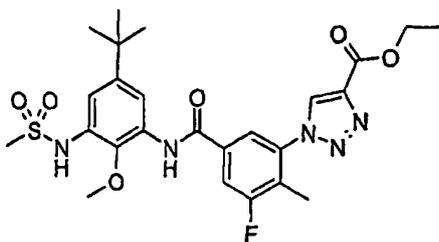
[0086] 1-(5-Carboxy-2-methylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (0,444 g, 1,70 mMol) wurde in 15 ml Dichlormethan und 5 ml THF suspendiert. Oxalylchlorid (0,185 ml, 2,13 mMol) wurde zu der gerührten Aufschlämmung gegeben, und 2 Tropfen DMF folgten. Nach 30 min wurde die klare gelbbraune Lösung konzentriert, was einen weißlichen Festkörper lieferte. Der Rückstand wurde in 15 ml Dichlormethan aufgenommen, und 0,50 g (1,62 mMol) N-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methansulfonamid-Hydrochlorid wurden dazugegeben, was eine Aufschlämmung zur Folge hatte. Dann wurde 2,6-Lutidin (0,50 ml, 4,9 mMol) dazugegeben, und die Mischung wurde homogen. Nach 2 h wurde die Mischung mit 15 ml Dichlormethan verdünnt, dann mit 1 M $NaHSO_4$ und gesättigtem $NaHCO_3$ gewaschen. Die Dichlormethan-Portion wurde getrocknet und konzentriert, dann mit 0–7,5 % MeOH in Dichlormethan chromatographiert, was 789 mg (1,53 mMol; 95 %) Beispiel 1 als weißen flaumigen Festkörper lieferte, F.p. 198 °C. ESI-MS (m/z 514, 100, M-H).

[0087] Die folgende Verbindung wurde mit der geeigneten Säure und den geeigneten Anilin-Kupplungspartnern auf eine zu Beispiel 1 analoge Weise hergestellt.

	<p>Beispiel 2: 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureethylester, ESI-MS (m/z 528, 100, M-H)</p>
	<p>Beispiel 3: 1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester, ESI-MS (m/z 423, 100, M-H).</p>
	<p>Beispiel 4: 1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluor-methylethyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureethylester, F.p. 103-109 °C. ESI-MS (m/z 608, 100, M-H)</p>
	<p>Beispiel 5: 1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäuremethylester.</p>
	<p>Beispiel 6: 1-[5-(5-tert-Butyl-3-(methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureethylester</p>

Beispiel 7:

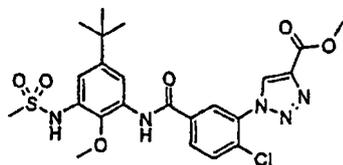
1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-3-fluor-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäureethylester



[0088] Verbindung 8 (252 mg, 0,561 mMol) wurde in 1,5 ml EtOH und 1 ml Wasser suspendiert. 4 N NaOH

wurde dazugetropft, bis die Lösung homogen wurde. Dann wurden 111 mg Na-Ascorbat, 0,06 ml (0,58 mMol) Ethylpropiolat und 0,56 ml 0,1 M wässr. CuSO_4 -Lösung nacheinander zu der rasch rührenden Lösung gegeben. Die resultierende gelbe Suspension wurde 4 h rasch gerührt. Die Mischung wurde in eiskaltes Wasser gegossen, und HOAc wurde dazugegeben, um den pH auf 4 zu bringen. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, was 117 mg Beispiel 7 lieferte. ESI-MS (m/z 546, 100, M-H).

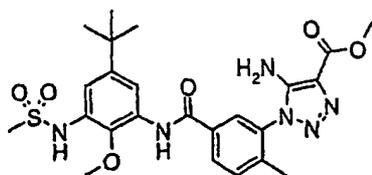
Beispiel 8: 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester



[0089] Beispiel 6 (115 mg, 209 mMol) in 4 ml MeOH und 0,4 ml 4 M HCl in Dioxan wurden 6 h in einem verschlossenen Rohr bei 60 °C umgesetzt. Das Gefäß wurde vorsichtig bei etwa 55 °C belüftet, und 1 ml Wasser wurde dazugegeben. Die Lösung wurde langsam abgekühlt, und der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was 68,3 mg (127 mMol), 61 % Beispiel 8 lieferte, F.p. 251–252 °C (Zers.). ESI-MS (m/z 534, 100, M-H).

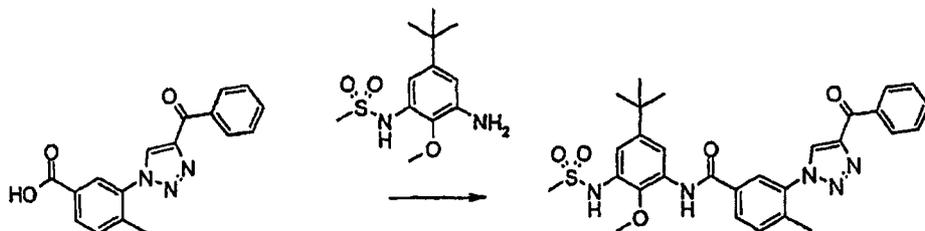
Beispiel 9:

5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester



[0090] Natriummethall (241 mg, 10,5 mMol) wurde in trockenem MeOH (3,4 ml) unter Stickstoff gelöst. Methylcyanoacetat (0,31 ml, 3,5 mMol) wurde dazugegeben, und in dem Kolben bildete sich ein Festkörper. 3-Azido-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methylbenzamid (1,50 g, 3,5 mMol) wurde in einer Portion dazugegeben. Die Reaktion wurde etwa 1 h bei 60 °C erwärmt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gequench und mit Wasser verdünnt. Der pH wurde mit 1 N HCl auf 8 eingestellt. Der resultierende Festkörper wurde durch Vakuumfiltration gesammelt und mit Wasser gewaschen. Der Festkörper wurde in CH_2Cl_2 gelöst und in Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde aus MeOH und Ethylacetat umkristallisiert. Der resultierende Festkörper wurde durch Vakuumfiltration gesammelt und mit Hexanen gewaschen, was Beispiel 9 (1,14 g, 61 %) als weißen Festkörper lieferte: F.p. 204–205 °C. ESI-MS (m/z 531, 100, M+H).

Beispiel 10: Synthese von 3-(4-Benzoyl-1,2,3-triazol-1-yl)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methylbenzamid

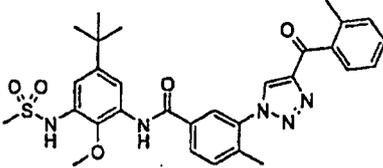
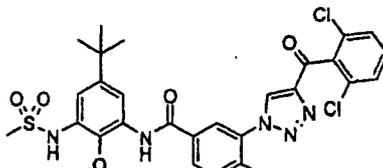
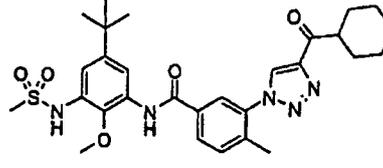
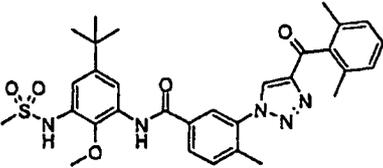


[0091] 3-(4-Benzoyl-1,2,3-triazol-1-yl)-4,5-dimethylbenzoesäure wurde mit 53,6 % Ausbeute aus 1-Phenylpropinon auf eine zur Herstellung von 1-(5-Carboxy-2-methylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester analoge Weise hergestellt, die in Beispiel 1 beschrieben wurde.

[0092] 3-(4-Benzoyl-1,2,3-triazol-1-yl)-4,5-dimethylbenzoesäure (57 mg, 0,185 mMol) und 42 mg (0,277 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (HOBt) wurden in 0,5 ml DMF gelöst. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 39 mg (0,204 mMol), wurde dazugegeben, und die Mischung wurde 20 min

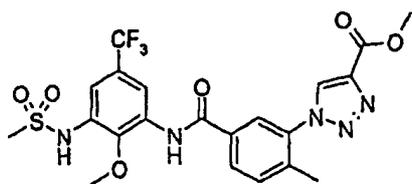
gerührt, wonach 50 mg (0,185 mMol) N-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methansulfonamid dazugegeben wurden. Die Mischung wurde dann in Wasser gegossen, und der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert, in Vakuum getrocknet und chromatographiert (0–4 % MeOH in CH₂Cl₂), was 28 mg (26,7 % Ausbeute) Beispiel 10 als weißlichen Festkörper lieferte. F.p.: 212–124 °C. ESI-MS (m/z 560, 100, M-H).

[0093] Die folgenden Verbindungen wurden durch zu Beispiel 10 analoge Verfahren unter Verwendung des geeigneten Propinons und der geeigneten Azide hergestellt.

	<p>Beispiel 11: N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-(2-methylbenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]benzamid, ESI-MS (m/z 576, 100, M+H)</p>
	<p>Beispiel 12: N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-(2,6-dichlorobenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid, ESI-MS (m/z 630, 100, M+H)</p>
	<p>Beispiel 13: N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-(4-cyclohexanecarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)-4-methylbenzamid, ESI-MS (m/z 568, 100, M+H)</p>
	<p>Beispiel 14: N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-(2,6-dimethylbenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid, F.p. 238-240°C. ESI-MS (m/z 590. 100, M+1)</p>

Beispiel 15: Synthese von

1-[5-(3-Methanesulfonylamino-2-methoxy-5-trifluormethylphenyl)carbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester

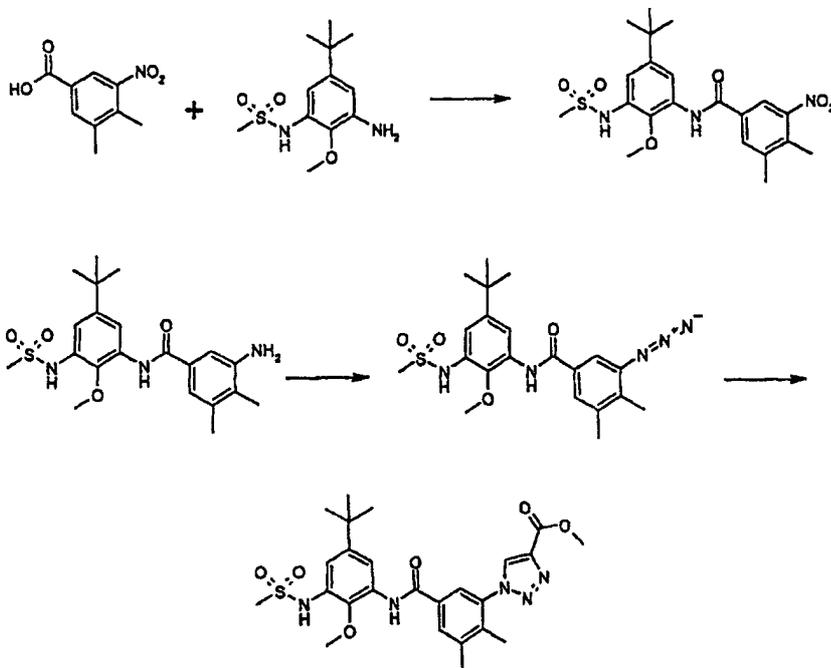


[0094] 1-(5-Carboxy-2-methylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (26 mg, 0,101 mMol) wurde mit 21 mg (0,153 mMol) 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) in 1 ml DMF gerührt, und 24 mg (0,126 mMol) EDC wurden dazugegeben. Nach einstündigem Rühren bei etwa 10 °C wurden 30 mg (0,106 mMol) N-(3-Amino-2-methoxy-5-trifluormethylphenyl)methansulfonamid dazugegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, dann 6 h auf 60 °C erwärmt. Die Reaktion wurde dann abgekühlt, und Wasser wurde dazugegeben. Der

Niederschlag wurde gesammelt und zweimal durch präparative DSC (5 % MeOH in CH₂Cl₂) und einmal durch Flash-Chromatographie (0–4,5 % MeOH in Dichlormethan), chromatographiert. Die reinen Fraktionen lieferten 3 mg (5,6 %) der Titelverbindung. ESI-MS (m/z 526, 100, M-H).

Beispiel 16: Synthese von

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester



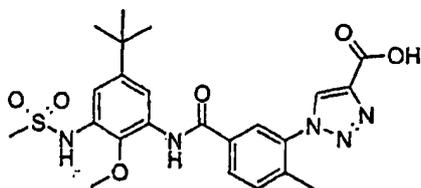
[0095] Zu einer Lösung von 0,133 g (0,681 mMol) 3-Nitro-4,5-dimethylbenzoesäure in 2 ml Dichlormethan (10 % THF) wurden 89 µl (1,02 mMol) Oxalylchlorid gegeben. Ein Tropfen von 25 % DMF in Dichlormethan wurde zu der gerührten Lösung gegeben, und es entwickelte sich rasch Gas. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel entfernt, und der Rückstand wurde in Vakuum getrocknet. Das resultierende Säurechlorid wurde dann wieder in trockenem Dichlormethan gelöst, und N-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methansulfonamid (0,177 g, 0,650 mMol) wurde dazugegeben, gefolgt von 79 µl (0,681 mMol) 2,6-Lutidin. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, dann konzentriert und chromatographiert (10–50 % EtOAc in Hexan), was 234 mg (0,521 mMol, 80 %) (N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3,4-dimethyl-5-nitrobenzamid) lieferte, F.p.: 189 °C (Zers.). ESI-MS (m/z 448, 100, M-H).

[0096] N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3,4-dimethyl-5-nitrobenzamid (0,198 g, 0,440 mMol) wurde in warmem MeOH mit 1 % HOAc gelöst, und 20 mg Pd/C wurden dazugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 6 h unter H₂-Atmosphäre gerührt. Die Mischung wurde durch Diatomeerde filtriert und konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit NaHCO₃ und Kochsalzlösung gewaschen. Der organische Teil wurde dann mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde mit 0–7,5 % MeOH in Dichlormethan chromatographiert, was 184 mg (0,439 mMol, 99,7 %) des Anilin-Produkts lieferte. Das resultierende Anilin (0,186 g, 0,443 mMol) wurde in 1 M H₂SO₄ (etwa 5 ml) suspendiert, und eine Lösung von 37 mg (0,53 mMol) NaNO₂ wurde langsam dazugegeben. Nach 10 min hatte sich das Anilin nicht gelöst, und MeOH wurde langsam dazugegeben, bis eine homogene Lösung erhalten wurde. Die Mischung wurde dann mit 20 ml Wasser verdünnt, und eine Lösung von NaN₃ (32 mg, 0,49 mMol) in 2 ml wurde langsam dazugegeben. Es entwickelte sich Gas, und ein Niederschlag bildete sich. Die Mischung wurde 1 h gerührt und dann auf 0 °C abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, was 3-Azido-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4,5-dimethylbenzamid, 121 mg, 0,272 mMol, lieferte.

[0097] Eine Mischung von 0,112 g (0,252 mMol) 3-Azido-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4,5-dimethylbenzamid und 0,069 ml (0,756 mMol) Methylpropiolat wurde über Nacht in 0,5 ml DMA bei 110 °C gerührt. Das Fläschchen wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und der Inhalt wurde in gerührtes Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde gesammelt und chromatographiert (10–60 % EtOAc in Hexanen). Fraktionen, die hauptsächlich das Hauptprodukt enthielten, wurden gesammelt und weiter durch Ausfällen aus Dichlormethan mit Hexanen gereinigt, was 57 mg weißes Pulver lieferte. Das Filtrat wurde mit den gemischten

Fraktionen aus der Chromatographie vereinigt, und die resultierende Mischung wurde wieder chromatographiert, was 22 mg Titelverbindung als hellgelben Festkörper mit einer Gesamtausbeute von 79 mg (0,149 mMol; 59 %) lieferte, F.p.: 199 °C. ESI-MS (m/z 528, 100, M-H).

Beispiel 17: Synthese von 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure

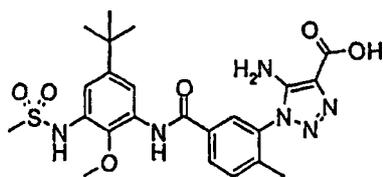


[0098] Beispiel 1 (0,271 g, 0,525 mMol) wurde in 2 ml MeOH suspendiert, und 10 ml 10 %-ige NaOH-Lösung wurden langsam dazugegeben. Der Festkörper löste sich schnell, und die Lösung wurde etwa 1 h rasch gerührt. Konzentrierte HCl wurde dazugetropft, bis ein pH < 2 erreicht wurde, und die resultierende weiße Aufschlämmung wurde gerührt, bis sie auf Raumtemperatur abgekühlt war. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen und unter einem Luftstrom getrocknet, was 0,250 g (0,498 mMol) Beispiel 17 als weißen Festkörper lieferte, F.p.: 222–224 °C. ESI-MS (m/z 500, 100, M-H).

[0099] Die folgenden Zwischenprodukte wurden aus ihren Methyl- oder Ethylestern durch ein zu Beispiel 17 analoges Verfahren hergestellt:

	<p>Beispiel 18: 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure: MS (m/z 514, 100, M-H)</p>
	<p>Beispiel 19: 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorophenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure: MS (m/z 520, 100, M-H)</p>
	<p>Beispiel 20: 1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure, ESI-MS (m/z 498, M-H)</p>
	<p>Beispiel 21: 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-3-fluor-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure, ESI-MS (m/z 518, 20, M-1)</p>

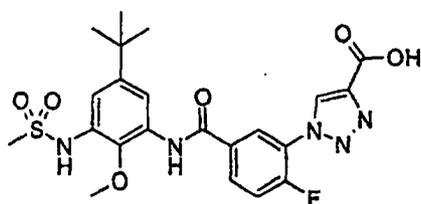
Beispiel 22 (Zwischenprodukt): 5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure



[0100]

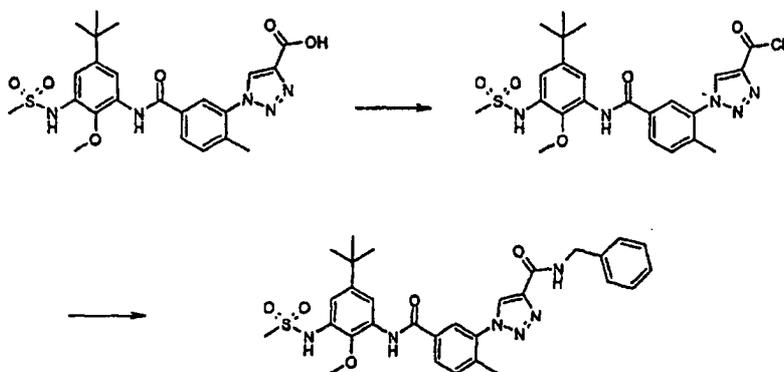
5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (Beispiel 9) (500 mg) wurde in MeOH (4 ml) gelöst. Eine 10 %-ige Natriumhydroxid-Lösung (20 ml) wurde dazugegeben. Die Reaktion wurde 5 h gerührt und dann mit konzentrierter Salzsäure auf pH 4 angesäuert. Die Suspension wurde in Eis gekühlt, und der Festkörper wurde durch Vakuumfiltration gesammelt, mit Wasser gewaschen und über Nacht unter Vakuum getrocknet. Der Festkörper wurde über Kieselgel chromatographiert (6:3:1 Chloroform/MeOH/Ammoniumhydroxid), was Beispiel 22 (375 mg, 77 %) als weißen Festkörper lieferte.

Beispiel 23 (Zwischenprodukt): 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-fluorphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäureethylester



[0101] Verbindung 9 (500 mg, 1,15 mMol) wurde in 4 ml EtOH suspendiert, und 4 N NaOH wurde dazugegeben, bis der pH etwa 10 war und sich alles Azid gelöst hatte. Eine frische Lösung von Na-Ascorbat in 3 ml Wasser, 0,14 ml (1,38 mMol) Ethylacrylat und 1,15 ml 0,1 M wässr. CuSO₄-Lösung wurden nacheinander zu der rasch gerührten Mischung gegeben. MeOH wurde, wie erforderlich, zugesetzt, um das Rühren zu erleichtern. Nach 30 min wurden 10 ml Wasser dazugegeben, und konz. HCl wurde dazugegeben, bis der pH 2 erreichte. Der resultierende Niederschlag (eine Mischung von Ethyl- und Methylester) wurde abfiltriert und getrocknet. Die Feststoffe wurden dann in 10 ml MeOH suspendiert, und 3 ml 4 N NaOH wurden dazugegeben. Nach 30-minütigem Rühren wurde die Suspension durch Celite filtriert, und der Filterkuchen wurde mit MeOH gewaschen. Das Filtrat wurde auf etwa 5 ml konzentriert, und dann wurden 100 ml Eiswasser dazugegeben. Der pH wurde mit konz. HCl auf etwa 2 eingestellt, und der resultierende flaumige weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was 472 mg Beispiel 23 zusammen mit 20 % seines Triazol-Isomers lieferte. Umkristallisation aus MeOH lieferte Isomer-angereichertes Produkt (> 10:1).

Beispiel 24: Synthese von 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid



[0102] Beispiel 17 wurde in CH₂Cl₂ bei 0 °C suspendiert. Oxalylchlorid wurde dazugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von 10 % DMF in THF. Die Mischung wurde 30 min gerührt, und die resultierende gelbe Lösung wurde konzentriert, was 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphe-

nyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonylchlorid lieferte.

[0103] Zu 0,065 g (0,125 mMol) des obigen Säurechlorids in 0,5 ml CH_2Cl_2 wurden 0,028 ml (0,260 mMol) Benzylamin und 0,029 ml (0,260 mMol) N-Methylmorpholin gegeben. Die Mischung wurde 2 h gerührt, dann konzentriert und mit 0 – 5 MeOH in CH_2Cl_2 chromatographiert, was Beispiel 24 lieferte, F.p.: 205–207 °C. ESI-MS (m/z 589, 100, M-H).

[0104] Die folgenden Beispiele wurden aus den geeigneten Säure- und Amin-Kupplungspartnern auf eine zu Beispiel 24 analogen Weise hergestellt.

Beispiel 25:

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-(morpholin-4-carbonyl)-1,2,3-triazol-1-yl]benzamid, F.p.: 244–245 °C. ESI-MS (m/z 569, 100, M-H)

Beispiel 26:

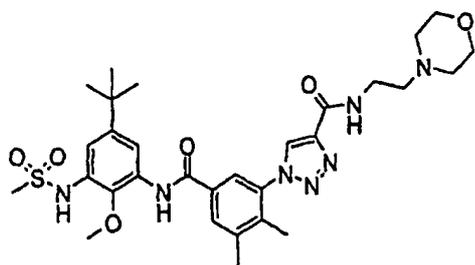
1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(1-methyl-1-phenylethyl)amid, F.p.: 209–210 °C. ESI-MS (m/z 619, 100, M+H)

Beispiel 27:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-fluorphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid, F.p.: 124–216 °C. ESI-MS (m/z 575, 100, M+H; 597, 60, M+Na)

Beispiel 28: Synthese von

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid



[0105] Zu einer Lösung von 0,075 g (0,145 mMol) Beispiel 18 in 1 ml DMF wurden 33 mg (0,174 mMol) HOBt und 33 mg (0,217 mMol) EDC gegeben. Zwanzig Minuten später wurden 0,044 ml (0,290 mMol) Aminoethylmorpholin dazugegeben. Die Mischung wurde 12 h gerührt und dann in Wasser gegossen, und die resultierende Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Der organische Teil wurde gesammelt, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde chromatographiert (0–10 % MeOH in CH_2Cl_2), was Beispiel 28 lieferte, F.p.: > 200 °C (Zers). ESI-MS (m/z 628, 100, M+H).

[0106] Die folgenden Verbindungen wurden aus der geeigneten Carbonsäure und dem geeigneten Amin durch ein zu Beispiel 28 analoges Verfahren hergestellt.

Beispiel 29:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid, F.p.: 210 (Zers.) ESI-MS (m/z 614, 100, M+H)

Beispiel 30:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethyramid, F.p.: 224–225 °C. ESI-MS (m/z 515, 100, M+1)

Beispiel 31:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid, F.p. 230–234 °C. ESI-MS (m/z 571, 100, M+H);

Beispiel 32:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclopentylmethyamid, F.p.: 248–251 °C. ESI-MS (m/z 583, 100, M+H);

Beispiel 33:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid, F.p.: 220–222 °C. ESI-MS (m/z 592, 100, M+H);

Beispiel 34:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-4-ylmethyl)amid, F.p.: 186–189 °C. ESI-MS (m/z 592, 100, M+H);

Beispiel 35:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid, F.p.: 224–226 °C. ESI-MS (m/z 572, 100, M+H);

Beispiel 36:

1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid, F.p.: 106–109 °C. ESI-MS (m/z 498, 100, M+H);

Beispiel 37:

1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid, F.p.: 198–200 °C. ESI-MS (m/z 521, 100, M+H);

Beispiel 38:

1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid, F.p.: 128–131 °C. ESI-MS (m/z 512, 100, M+H);

Beispiel 39:

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-((S)-3-hydroxy-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid, F.p.: 147–150 °C. ESI-MS (m/z 621, 100, M+H);

Beispiel 40:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-cyclohexylethyl)amid, F.p.: 266–268 °C. ESI-MS (m/z 611, 100, M+H);

Beispiel 41:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1,2,2-trimethylpropyl)amid, F.p.: 234–236 °C. ESI-MS (m/z 585, 100, M+H);

Beispiel 42:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-methoxy-1-phenylethyl)amid, F.p.: 229–231 °C. ESI-MS (m/z 635, 100, M+H);

Beispiel 43:

4-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester, F.p.: 202 °C. ESI-MS (m/z 698, 100, M+H);

Beispiel 44:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid, F.p.: 191 °C (Zers.). ESI-MS (m/z 605, 100, M+H);

Beispiel 45:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclopropylmethylamid, F.p.: 247–248 °C. ESI-MS (m/z 555, 100, M+H);

Beispiel 46:

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-((R)-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]benzamid, F.p.: 227–232 °C. ESI-MS (m/z 605, 100, M+H);

Beispiel 47:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-phenylethyl)amid, F.p.: 227–230 °C. ESI-MS (m/z 605, 100, M-H);

Beispiel 48:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclohexylmethylamid, F.p.: 245–247 °C. ESI-MS (m/z 597, 100, M+H);

Beispiel 49:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclopropylamid, F.p.: 245–248 °C. ESI-MS (m/z 541, 100, M+H);

Beispiel 50:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-piperidin-1-yl-ethyl)amid, F.p.: 226–231 °C. ESI-MS (m/z 612, 100, M+H);

Beispiel 51:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-3-methylbenzylamid, F.p.: 200–202 °C. ESI-MS (m/z 605, 100, M+H).

Beispiel 52:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-tert-butylamid, F.p.: 219–222 °C. ESI-MS (m/z 557, 100, M+H)

Beispiel 53:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurecyclopentylamid, F.p.: 264–266 °C. ESI-MS (m/z 569, 100, M+H)

Beispiel 54:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(2-hydroxy-2-methylpropyl)amid, 242–243 °C. ESI-MS (m/z 571, 100, M-H)

Beispiel 55:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid, ESI-MS (m/z 637, 100, M+H)

Beispiel 56:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid, ESI-MS (m/z 619, 100, M+H)

Beispiel 57:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid, ESI-MS (m/z 612, 100, M+H)

Beispiel 58:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid, ESI-MS (m/z 591, 100, M+H)

Beispiel 59:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid, F.p.: 230–232 °C. ESI-MS (m/z 585, 100, M+H)

Beispiel 60:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-cyclohexylethyl)amid, F.p.: 256–258 °C. ESI-MS (m/z 611, 100, M+H)

Beispiel 61:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid, ESI-MS (m/z 625, 21, M+H)

Beispiel 62:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-dimethylamino-1-phenylethyl)amid, F.p.: 206–209 °C (Zers). ESI-MS (m/z 648, 100, M+H)

Beispiel 63:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-dibenzylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure(2,2-dimethylpropyl)amid. ESI-MS (m/z 673, M+H)

Beispiel 64:

1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethylethyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid, F.p.: 126–129 °C. ESI-MS (m/z 699, 100, M+H)

Beispiel 65:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-3-fluor-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid, F.p.: 226–229 °C. ESI-MS (m/z 587, 100, M-H)

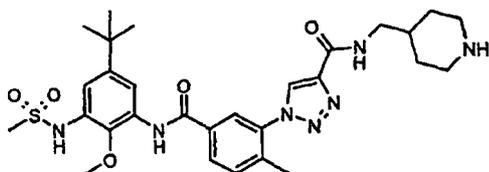
Beispiel 66: 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureamid

[0107] 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (Beispiel 1) (108 mg, 0,209 mMol) wurde in 4 ml 0,5 M NH₃ in MeOH in einem

verschlossenen Rohr suspendiert. Das Rohr wurde dann 36 h auf 65 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension filtriert, und der Filterkuchen wurde mit MeOH gewaschen. Der Filterkuchen wurde dann in 20 ml heißem EtOH suspendiert, und DMF wurde langsam dazugegeben, bis eine homogene Lösung resultierte. Wasser wurde langsam dazugegeben, bis die Mischung schwach trüb wurde, und die Mischung wurde von der Wärme entfernt und abkühlen gelassen. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert, mit EtOH und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, was 75 mg (71 % Ausbeute) Beispiel 66 als weißes flaumiges Pulver ergab, F.p.: > 250 °C. ESI-MS (m/z 499, 100, M-H).

Beispiel 67:

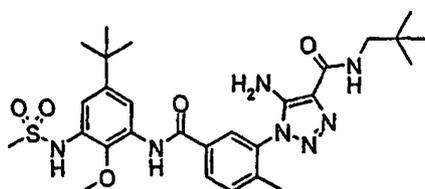
1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(piperidin-4-ylmethyl)amid

**[0108]**

4-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (Beispiel 43; 93 mg, 133 mMol) wurde in etwa 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, und dann wurden 0,7 ml 4 M HCl in Dioxan unter Rühren dazugegeben. Nach etwa 10 min bildete sich ein weißer Niederschlag, und 0,5 ml MeOH wurden dazugegeben. Die trübe Lösung wurde klar. Nach insgesamt 30 min wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und gesättigtem NaHCO₃ verteilt. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit EtOAc extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, konzentriert und chromatographiert (0–10 % B in Dichlormethan: B = 2 % wässr. NH₄OH, 18 % MeOH, 80 % Dichlormethan), was 50 mg (63,3 % Ausbeute) Beispiel 67 als weißes Pulver lieferte. ESI-MS (m/z 598, 25, M+H).

Beispiel 68:

5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid



[0109] O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) (85 mg, 0,23 mMol) und Beispiel 22 (75 mg, 0,15 mMol) wurden in trockenem DMF (1,5 ml) gelöst. Neopentylamin (18 µl, 0,23 mMol) und N,N-diisopropylethylamin (78 µl, 0,45 mMol) wurden dazugegeben, und die Reaktion wurde 20 min gerührt. Wasser (5 ml) wurde dazugegeben, und die trübe Lösung wurde mit CH₂Cl₂ (4 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 5 %-iger Lithiumchlorid-Lösung (2 x) und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde mit Et₂O digeriert und über Nacht unter Vakuum bei 55 °C getrocknet, was Beispiel 68 (75 mg, 88 %) als weißen Festkörper lieferte. F.p.: 189–193 °C. ESI-MS (m/z 586, 100, M+H).

[0110] Die folgende Verbindung wurde durch Amid-Bindungsbildungsreaktionen mit den geeigneten Säure- und Amin-Partnern auf zum obigen Beispiel 68 analoge Weise hergestellt:

	<p>Beispiel 69: 5-Amino-1-[5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid, F.p. 207-209 °C. ESI-MS (m/z 607, 100, M+H)</p>
	<p>Beispiel 70: 5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid, F.p. 194-197 °C. ESI-MS (m/z 629, M+H).</p>
	<p>Beispiel 71: 5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid: F.p. 208-210 °C. ESI-MS (m/z 600, M+H)</p>

Beispiel 72:

3-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester, F.p.: 200-202 °C. ESI-MS (m/z 696, M-H)

Beispiel 73:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid, ESI-MS (m/z 614, M+H)

Beispiel 74:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2-dimethylamino-2-methylpropyl)amid, F.p.: 190-293 °C. ESI-MS (m/z 600, M+H)

Beispiel 75:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid, ESI-MS (m/z 612, 100, M+H)

Beispiel 76:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid, F.p.: 205-207 °C. ESI-MS (m/z 612, 100, M+H)

Beispiel 77:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid

bonsäurebenzylmethanamid, ESI-MS (m/z 603, 100, M-H)

Beispiel 78:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-3-dimethylamino-1-phenylpropyl)amid, F.p.: 110–199 °C. ESI-MS (m/z 662, 100, M+H)

Beispiel 79:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurephenylamid, F.p.: 263–264 °C. ESI-MS (m/z 557, 100, M+H)

Beispiel 80:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-m-tolylamid, F.p.: 214–217 °C. ESI-MS (m/z 591, 100, M+H)

Beispiel 81:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurepyridin-4-ylamid, F.p.: 237–240 °C. ESI-MS (m/z 578, 100, M+H)

Beispiel 82:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-o-tolylamid, F.p.: 220–222 °C. ESI-MS (m/z 591, 100, M+H)

Beispiel 83:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-p-tolylamid, F.p.: 268–270 °C. ESI-MS (m/z 591, 100, M+H)

Beispiel 84:

1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid, F.p.: 226–228 °C (Zers.). ESI-MS (m/z 569, 100, M+H)

Beispiel 85:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-fluorphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurebenzylamid, F.p.: 209–210 °C. ESI-MS (m/z 595, 100, M+H)

Beispiel 86:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-pyridin-3-ylethyl)amid, Trifluoressigsäuresalz, F.p.: 220–223 °C (Zers.). ESI-MS (m/z 606, 100, M+H)

Beispiel 87:

1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid, F.p.: 228–230 °C. ESI-MS (m/z 555, 100, M-H)

Beispiel 88:

1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurebenzylamid, F.p.: 176–179 °C. ESI-MS (m/z 577, 100, M+H)

Beispiel 89:

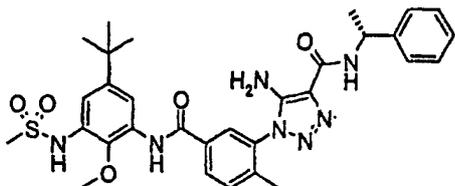
1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid, F.p.: 226–229 °C. ESI-MS (m/z 591, 100, M+H)

Beispiel 90:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-2-dimethylamino-1-phenylethyl)methylamid, F.p.: 101–111 °C. ESI-MS (m/z 662, 100, M-H)

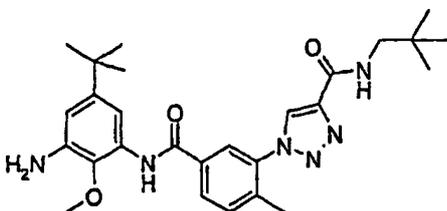
Beispiel 91:

5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid



[0111] Beispiel 22 (50 mg, 0,1 mMol), EDC (21 mg, 0,11 mMol) und HOBt (16 mg, 0,12 mMol) wurden in trockenem DMF (0,75 ml) gelöst. (R)-(+)-1-Methylbenzylamin (39 µl, 0,3 mMol) wurde dazugegeben, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Wasser wurde dazugegeben, und es bildete sich ein Niederschlag. Der Niederschlag wurde durch Vakuumfiltration gesammelt und mit Wasser gewaschen. Der Festkörper wurde in CH₂Cl₂ gelöst und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (5 % MeOH in CH₂Cl₂), was Beispiel 91 lieferte. ESI MS (m/z 620, 100, M+H).

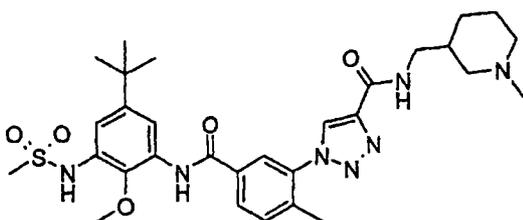
Beispiel 92: 1-[5-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid



[0112] Zu einer Lösung von 161 mg 1-[5-(5-tert-Butyl-3-dibenzylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid in 10 ml MeOH wurden 80 mg Pd/C und 1,0 ml 96 %-ige Ameisensäure gegeben. Die Mischung wurde 16 h bei RT gerührt und dann durch Celite filtriert, das MeOH gewaschen wurde. Das Filtrat wurde konzentriert und wieder in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 1 M NaOH (10 ml) gewaschen. Die Waschlösung wurde weiter mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet, konzentriert, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Chromatographie mit 0 bis 80 % EtOAc in Hexanen ergab 44 mg Beispiel 92 als weißen Schaum. ESI-MS (m/z 593, 100, M+H).

Beispiel 93:

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-methylpiperidin-3-ylmethyl)amid



[0113] Zu einer Lösung von 336 mg (0,481 mMol)

3-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (Beispiel 72) in 5 ml CH₂Cl₂ wurden 1,2 ml 4 N HCl in Dioxan getropft. Als sich ein gummiartiger gelber Niederschlag in dem Kolben zu bilden begann, wurden 10 Tropfen MeOH dazugegeben, und die Lösung wurde über Nacht gerührt. Die Mischung wurde zwischen CH₂Cl₂ (75 ml) und 50 %-igem gesättigtem wässrigem NaHCO₃ (50 ml) verteilt. Die Schichten wurden getrennt, und der wässrige Teil wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (30 ml), Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert, was 190 mg

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure(piperidin-3-ylmethyl)amid als hellgelben Festkörper lieferte.

[0114] Zu einer Suspension von 106 mg (0,268 mMol) 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure(piperidin-3-ylmethyl)amid in 2 ml MeOH bei 0 °C, das 1 % HOAc enthielt, wurden 70 µl wässriger Formaldehyd gegeben. Die Suspension wurde 5 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurden 18 mg (0,281 mMol) Natriumcyanoborhydrid dazugegeben, und die Mischung wurde auf RT erwärmt. Nach etwa ~1 h wurde die Reaktionsmischung mit 40 ml CH₂Cl₂ verdünnt und mit 25 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Waschlösung wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft, was einen gelben Festkörper lieferte. Chromatographie lieferte 42 mg Produkt. F.p.: 209–211 °C. ESI-MS (m/z 612, 100, M+H).

Beispiel 94:

[0115]

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-methylpiperidin-4-ylmethyl)amid wurde aus 4-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester auf zu Beispiel 93 analoge Weise hergestellt. F.p.: 202–203 °C. ESI-MS (m/z 612, M+H).

VERWENDUNGSVERFAHREN

[0116] Gemäß der Erfindung werden neue Verfahren zur Verwendung der Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt. Die darin offenbarten Verbindungen blockieren wirksam die Produktion von inflammatorischen Cytokinen aus Zellen. Die Hemmung der Cytokin-Produktion ist ein attraktives Mittel zur Verhütung und Behandlung einer Vielfalt von Cytokin-vermittelten Krankheiten oder Zuständen, die mit einer übermäßigen Cytokin-Produktion assoziiert sind, z.B. Krankheiten und pathologischen Zuständen, an denen eine Entzündung beteiligt ist. So sind die Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten und Zuständen nützlich, die im Abschnitt Hintergrund beschrieben sind und die folgenden Zustände und Krankheiten einschließen:

Osteoarthritis, Atherosklerose, Kontaktdermatitis, Knochenresorptionskrankheiten, Reperforationsverletzung, Asthma, Multiple Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Transplantat-Wirt-Krankheit, systemischen Lupus erythematodes und Insulin-abhängigen Diabetes, rheumatoide Arthritis, toxisches Schocksyndrom, Alzheimer-Krankheit, Diabetes, entzündliche Darmkrankheit, akute und chronische Schmerzen sowie Entzündungssymptome und kardiovaskuläre Krankheit, Schlaganfall, Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermische Verletzung, Schocklunge (ARDS), multiple Organverletzung nach Trauma, akute Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten entzündlichen Komponenten, akute eitrige Meningitis oder Störungen des zentralen Nervensystems, Syndrome, die mit Hämodialyse assoziiert sind, Leukopherese, mit Granulozyten-Transfusion assoziierte Syndrome und nekrotisierende Enterocolitis, Komplikationen, die Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie einschließen, traumatische Arthritis, Sepsis, chronische obstruktive Lungenkrankheit und dekompensierte Herzinsuffizienz. Die Verbindungen der Erfindung können auch für eine Antikoagulans- oder fibrinolytische Therapie (und die Krankheiten oder Zustände, die mit einer solchen Therapie in Beziehung stehen) nützlich sein, wie in der Provisional Application No. 60/403,422 beschrieben.

[0117] Die Verbindungen der Erfindung sind auch p38MAP-Kinase-Inhibitoren. Wie im Hintergrund der Erfindung offenbart, werden die Verbindungen der Erfindung deshalb für die Behandlung von onkologischen Krankheiten nützlich sein. Diese Krankheiten umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, feste Tumoren, wie Krebs der Brust, des Atmungstrakts, des Gehirns, der Fortpflanzungsorgane, des Verdauungstrakts, des Harntrakts, des Auges, der Leber, der Haut, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse und deren entfernte Metastasen. Diese Störungen schließen auch Lymphome, Sarkome und Leukämien ein.

- [0118]** Beispiele für Brustkrebs umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, invasives duktales Karzinom, invasives lobuläres Karzinom, duktales Karzinom in situ und lobuläres Karzinom in situ.
- [0119]** Beispiele für Krebse des Atmungstraktes umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom sowie Bronchialadenom und pleuropulmonales Plastom und Mesotheliom.
- [0120]** Beispiele für Gehirnkrebs umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Gehirnstamm-, optisches und hypothalamisches Glyom, Kleinhirn- und zerebrales Astrozytom, Medulloblastom, Ependymom sowie Hypophysen-, neuroektodermalen und Zirbeldrüsentumor.
- [0121]** Beispiele für Tumoren des peripheren Nervensystems umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Neuroblastom, Ganglioneuroblastom und Tumoren der peripheren Nervenbahnen.
- [0122]** Beispiele für Tumoren des endokrinen und exokrinen Systems umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Schilddrüsenkarzinom, Nebennierenrindencarcinom, Phäochromozytom und karzinoide Tumoren.
- [0123]** Tumoren der männlichen Fortpflanzungsorgane umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Prostata- und Testikelkrebs.
- [0124]** Tumoren der weiblichen Fortpflanzungsorgane umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Endometrium-, Zervix-, Eierstock-, vaginal- und Vulvakrebs sowie Sarkom des Uterus.
- [0125]** Tumoren des Verdauungstraktes umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Anal-, Kolon-, kolorektalen, Ösophagus-, Gallenblasen-, Magen-, Pankreas-, rektalen, Dünndarm- und Speicheldrüsenkrebs.
- [0126]** Tumoren des Harntraktes umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Blasen-, Penis-, Nieren-, Nierenbecken-, Ureter- und Harnleiterkrebs.
- [0127]** Augenkrebse umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, intraokulares Melanom und Retinoblastom.
- [0128]** Beispiele für Leberkrebs umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, hepatozelluläres Karzinom (Leberzellencarcinome mit und ohne fibrolamellare Variante), Hepatoblastom, Cholangiokarzinom (intrahepatisches Gallengang-Karzinom) und gemischtes hepatozelluläres Cholangiokarzinom.
- [0129]** Hautkrebs umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Schuppencarcinom, Kaposi-Sarkom, malignes Melanom, Merkelzellen-Hautkrebs und Nicht-Melanom-Hautkrebs.
- [0130]** Kopf- und Halskrebs umfassen, ohne jedoch drauf beschränkt zu sein, Kehlkopf-/Hypopharynx-/Nasopharynx-/Oropharynxkrebs und Lippen- und Mundhöhlenkrebs.
- [0131]** Lymphome umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, mit AIDS in Beziehung stehendes Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, kutanes T-Zellen-Lymphom und Lymphom des zentralen Nervensystems.
- [0132]** Sarkome umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Sarkom der Weichteile, Osteosarkom, Ewing'-Sarkom, malignes fibröses Histiozytom, Lymphosarkom, Angiosarkom und Rhabdomyosarkom. Leukämien umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, akute myeloische Leukämie, akute Lymphoblastenleukämie, chronische Lymphozytenleukämie, chronische myeloische Leukämie und Haarzellenleukämie.
- [0133]** Plasmazellen-Dyskrasien umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Multiples Myelom und die Waldenström-Krankheit.
- [0134]** Diese Störungen sind beim Menschen charakterisiert worden, existieren aber mit einer ähnlichen Ätiologie bei anderen Säugern und können durch pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung behandelt werden.
- [0135]** Für die therapeutische Verwendung können die Verbindungen in irgendeiner herkömmlichen Dosie-

rungsform auf irgendeine herkömmliche Weise verabreicht werden. Verabreichungswege umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, intravenös, intramuskulär, subkutan, intrasynovial, mittels Infusion, sublingual, transdermal, oral, topisch oder durch Inhalation. Die bevorzugten Verabreichungsweisen sind oral und intravenös.

[0136] Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit Hilfsmitteln verabreicht werden, welche die Stabilität der Inhibitoren verbessern, die Verabreichung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche sie enthalten, in gewissen Ausführungsformen verbessern, für eine erhöhte Lösung oder Dispergierung sorgen, die inhibitorische Aktivität steigern, eine zusätzliche Therapie bereitstellen und dergleichen, was anderer aktiver Bestandteile einschließt. Vorteilhaft verwenden derartige Kombinationstherapien niedrigere Dosen der herkömmlichen Therapeutika, was so eine mögliche Toxizität und schädliche Nebenwirkungen vermeidet, denen man sich aussetzt, wenn diese Mittel als Monotherapien verwendet werden. Die oben beschriebenen Verbindungen können physikalisch mit den herkömmlichen Therapeutika oder anderen Hilfsmitteln in einer einzigen pharmazeutischen Zusammensetzung vereinigt werden. In dieser Hinsicht wird auf Cappola et al.: U.S. Patentanmeldung Nr. 09/902,822, die PCT/US01/21860 und die U.S. Anmeldung Nr. 10/214,782 Bezug genommen. Vorteilhaft können die Verbindungen dann zusammen in einer einzigen Dosierungsform verabreicht werden. In einigen Ausführungsformen enthalten pharmazeutische Zusammensetzungen, die derartige Kombinationen von Verbindungen umfassen, mindestens etwa 5 %, aber bevorzugter mindestens etwa 20 % einer Verbindung der Formel (I) (Gew./Gew.) oder einer Kombination derselben. Der optimale Prozentsatz (Gew./Gew.) einer Verbindung der Erfindung kann variieren und liegt im Bereich des Fachmanns. Alternativ können die Verbindungen getrennt (entweder nacheinander oder gleichzeitig) verabreicht werden. Die getrennte Dosierung ermöglicht eine größere Flexibilität im Dosierungsschema.

[0137] Wie oben erwähnt, umfassen Dosierungsformen der hierin beschriebenen Verbindungen pharmazeutisch annehmbare Träger und Hilfsmittel, die dem Fachmann bekannt sind. Diese Träger und Hilfsstoffe umfassen z.B. Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, Puffersubstanzen, Wasser, Salze oder Elektrolyte und Substanzen auf Cellulose-Basis. Bevorzugte Dosierungsformen umfassen Tabletten, Kapseln, beschichtete, ovalförmige Tabletten [caplets], Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pastillen, Sirupe, rekonstituierbare Pulver, Granulate, Suppositorien und transdermale Pflaster. Verfahren zur Herstellung derartiger Dosierungsformen sind bekannt (siehe z.B. H.C. Ansel und N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5. Aufl., Lea and Febiger (1990)). Die Dosierungsniveaus und -anforderungen sind in der Technik gut bekannt und können vom Fachmann aus verfügbaren Verfahren und Techniken, die für einen speziellen Patienten geeignet sind, ausgewählt werden. In einigen Ausführungsformen liegen die Dosisbereiche bei etwa 1–1000 mg/Dosis für einen Patienten mit 70 kg. Obwohl eine Dosis pro Tag ausreichend sein kann, können bis zu 5 Dosen pro Tag verabreicht werden. Bei oralen Dosen können bis zu 2000 mg/Tag erforderlich sein. In dieser Hinsicht wird auch auf die U.S. Provisional Application No. 60/339,249 Bezug genommen. Ein Fachmann wird anerkennen, dass niedrige oder höhere Dosen erforderlich sein können, abhängig von speziellen Faktoren. Zum Beispiel hängen die spezielle Dosierung und die speziellen Behandlungsschemata von Faktoren wie dem allgemeinen Gesundheitsprofil des Patienten, der Schwere und dem Verlauf der Störung des Patienten oder der Disposition dafür und der Beurteilung des behandelnden Arztes ab.

BIOLOGISCHE ASSAYS

Inhibierung der TNF-Produktion in THP-Zellen.

[0138] Die Inhibierung der Cytokin-Produktion kann durch Messen der Inhibierung von TNF α in Lipopolysaccharid-stimulierten THP-Zellen beobachtet werden (siehe z.B. W. Prichett et al., 1995, *J. Inflammation*, 45, 97). Alle Zellen und Reagenzien wurden in RPMI 1640 mit Phenolrot und L-Glutamin verdünnt, welches mit zusätzlichem L-Glutamin (insgesamt: 4 mM), Penicillin und Streptomycin (jeweils 50 Einheiten/ml) und fetalem Rinderserum (FBS, 3 %) (GIBCO, alles End-Konz.) ergänzt war. Die Assays wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt; nur die Testverbindungsherstellung war nicht stabil. Anfängliche Vorratslösungen wurden in DMSO hergestellt, gefolgt von einer Verdünnung in RPMI 1640, 2-fach höhere als die gewünschte End-Assay-Konzentration. Konfluente THP.1-Zellen (2×10^6 Zellen/ml, End-Konz.; American Type Culture Company, Rockville, MD) wurden zu Rundboden-Polypropylen-Kulturplatten mit 96 Vertiefungen (Costar 3790; steril) gegeben, welche 125 μ l Testverbindung (2-fach konzentriert) oder DMSO-Vehikel (Kontrollen, Blindproben) enthielten. Die DMSO-Konzentration überschritt 0,2 % Endkonzentration nicht. Man ließ die Zellmischung vor der Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS; 1 μ g/ml Endkonzentration; Sigma L-2630, aus *E. coli*, Serotyp 0111.B4; aufbewahrt als 1 mg/ml-Vorrat in Endotoxin-gescreentem destilliertem H₂O bei –80 °C) 30 min, 37 °C, 5 % CO₂, vorinkubieren. Blindproben (unstimuliert) erhielten N₂O-Vehikel; das End-Inkubationsvolumen betrug

250 µl. Die Inkubation über Nacht (18–24 h) verlief, wie oben beschrieben. Der Assay wurde durch 5-minütiges Zentrifugieren der Platten (Raumtemperatur), 1600 U/min (400 × g), beendet; die Überstände wurden in saubere Platten mit 96 Vertiefungen überführt und bei –80 °C aufbewahrt, bis sie durch ein im Handel erhältliches ELISA-Kit (Biosource Nr. KHC3015, Camarillo, CA) bezüglich Human-TNF α analysiert wurden. Die Daten wurden unter Verwendung von SAS Software System (SAS Institute, Inc., Cary, NC) durch nichtlineare Regression (Hill-Gleichung) analysiert, um eine Dosis-Antwort-Kurve zu erzeugen. Der berechnete IC₅₀-Wert ist die Konzentration der Testverbindung, die eine 50 %-ige Abnahme der maximalen TNF α -Produktion bewirkt.

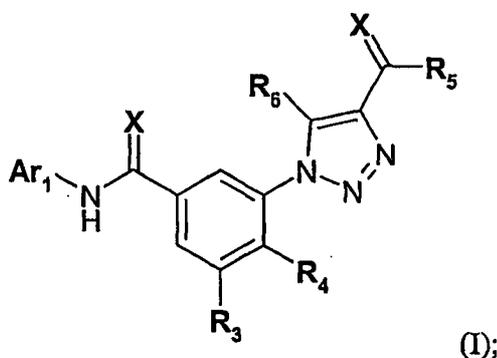
[0139] Bevorzugte Verbindungen weisen in diesem Assay eine IC₅₀ < 1 µM auf.

Inhibierung von anderen Cytokinen

[0140] Durch ähnliche Verfahren unter Verwenden von peripheren Blut-Monozytenzellen, geeigneten Stimuli und im Handel erhältlichen ELISA-Kits (oder andere Nachweisverfahren, wie Radioimmunassay) für ein spezielles Cytokin kann bei bevorzugten Verbindungen die Inhibierung von IL-1beta, GM-CSF, IL-6 und IL-8 demonstriert werden (siehe z.B. J.C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in der

Ar₁ ein Carbocyclus ist, der gegebenenfalls mit einem R₁ substituiert ist, und wobei Ar₁ unabhängig mit zwei Gruppen R₂ substituiert ist;

R₁ Wasserstoff, NO₂, -N(R^c)₂, J-C(O)-N(R^c)- oder J-S(O)_m-N(R^c)- ist,

m für 0, 1 oder 2 steht und worin R^c aus Wasserstoff oder (C1-5)-Alkyl ausgewählt ist;

J aus (C1-10)-Alkyl und einem Carbocyclus ausgewählt ist, die jeweils gegebenenfalls mit R^b substituiert sind;

R₂ aus (C1-6)-Alkyl oder (C3-7)-Cycloalkyl, die gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein können, (C1-4)-Acyl, Aryl, (C1-4)-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Halogen, (C1-6)-Alkoxy-carbonyl, Carbocyclussulfonyl und -SO₂-CF₃ ausgewählt ist;

R₃, R₄, R₆, R₇ und R₈ jeweils unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, (C1-5)-Alkyl, (C1-5)-Alkoxy, (C1-5)-Alkyl-(C1-5)-alkoxy, Hydroxy, Hydroxy-(C1-5)-alkyl oder Amino, das gegebenenfalls mit (C1-5)-Alkyl mono- oder disubstituiert ist, Aryl oder Aryl-(C1-5)-alkyl ausgewählt sind;

R₅ ausgewählt ist aus einer Bindung, -O-, -S-, -N<, -NH-, C(O), einer linearen Kette, die aus -NH(CR₇R₈)_n-, -(CR₇R₈)_n-, -O(CR₇R₈)_n-, -C(O)-O(CR₇R₈)_n-, -S(CR₇R₈)_n-, C(O)(CR₇R₈)_n- und -C(O)NH(CR₇R₈)_n- ausgewählt ist, worin n 1–5 ist und jedes der oben erwähnten R₅ weiter durch R^a substituiert ist,

oder R₅ ein Ringsystem ist, das aus Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl ausgewählt ist, die jeweils gegebenenfalls mit R^a substituiert sind;

R^a und R^b jeweils unabhängig aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, Hydroxy-(C1-5)-alkyl, (C2-5)-Alkenyl, (C2-5)-Alkyl, einem Carbocyclus, Heterocyclus, Heteroaryl, (C1-5)-Alkoxy, (C1-5)-Alkylthio, Amino, (C1-5)-Alkylamino, (C1-5)-Dialkylamino, (C1-5)-Acyl, (C1-5)-Alkoxy-carbonyl, (C1-5)-Acyloxy, (C1-5)-Acylamino ausgewählt sind, wobei jedes bzw. jeder der oben erwähnten gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, oder R^a und R^b aus (C1-5)-Alkylsulfonylamino, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro und Nitril ausgewählt sind und jedes X unabhängig O oder S ist,

oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Säuren, Ester oder Isomere derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der:

J aus (C1-10)-Alkyl, Aryl oder (C3-7)-Cylcoalkyl ausgewählt ist, die jeweils gegebenenfalls mit R^b substituiert sind;

R_2 unabhängig aus (C1-6)-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Acetyl, Aroyl, (C1-4)-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Halogen, Methoxycarbonyl, Phenylsulfonyl und $-SO_2-CF_3$ ausgewählt ist;

n für 1–4 steht;

R^a und R^b jeweils unabhängig aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, (C2-5)-Alkenyl, (C2-5)-Alkinyl, (C3-8)-Cycloalkyl-(CO-2)-alkyl, Aryl, (C1-5)-Alkoxy, (C1-5)-Alkylthio, Amino, (C1-5)-Alkylamino, (C1-5)-Dialkylamino, (C1-5)-Acyl, (C1-5)-Alkoxy-carbonyl, (C1-5)-Acyloxy, (C1-5)-Acylamino, (C1-5)-Sulfonylamino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril ausgewählt sind oder R^a und R^b ausgewählt sind aus: einem Heterocyclus, der aus Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, Dioxalanyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, Tetrahydrofuranlyl, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxanyl, Piperidinonyl, Tetrahydropyrimidinonyl, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid und Tetramethylensulfon ausgewählt ist, und einem Heteroaryl, das aus Aziridinyl, Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranlyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolinyl, Naphthylidinyl, Indazolyl, Triazolyl, Pyrazolo[3,4-b]pyrimidinyl, Purinyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, Pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, Tubercidinyl, Oxazo[4,5-b]pyridinyl und Imidazo[4,5-b]pyridinyl ausgewählt ist;

R_7 Wasserstoff ist;

und jedes X für O steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der

Ar^1 ausgewählt ist aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl und Indenyl, jedes Ar^1 mit einem R^1 substituiert ist und unabhängig mit zwei Gruppen R^2 substituiert ist;

R^1 für NO_2 , NH_2 , (C1-3)-Acyl-NH- oder die Formel: $J-S(O)_m-N(R^c)-$ steht;

J für (C1-10)-Alkyl steht;

R_2 unabhängig aus (C1-6)-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, und (C1-3)-Alkoxy ausgewählt ist, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann;

R_3 und R_4 jeweils unabhängig aus Wasserstoff, (C1-3)-Alkyl und Chlor ausgewählt sind;

R_5 ausgewählt ist aus $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $C(O)$, einer linearen Kette, die aus $-NH(CR_7R_8)_n-$, $-(CR_7R_8)_n-$, $-O(CR_7R_8)_n-$, $-C(O)-O(CR_7R_8)_n-$, $-S(CR_7R_8)_n-$, $-C(O)(CR_7R_8)_n-$ und $-C(O)NH(CR_7R_8)_n-$ ausgewählt ist, worin n für 1–3 steht und jedes der oben erwähnten R_5 weiter durch R^a substituiert ist,

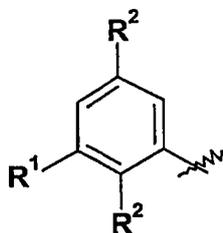
R_6 aus Wasserstoff und Amino ausgewählt ist;

R^a und R^b unabhängig aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, (C3-7)-Cycloalkyl-(CO-2)-alkyl, Aryl, (C1-5)-Alkoxy, Amino, (C1-5)-Alkylamino, (C1-3)-Dialkylamino, (C1-3)-Acyl, (C1-5)-Alkoxy-carbonyl, (C1-3)-Acyloxy, (C1-3)-Acylamino, (C1-3)-Sulfonylamino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril ausgewählt sind;

oder R^a aus Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, Piperidinyl, Piperazinyl, Piperidinonyl, Tetrahydropyrimidinonyl, Aziridinyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl ausgewählt ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der

Ar^1



ist;

R^1 die Formel: $J-S(O)_2-NH-$ aufweist;

J für (C1-5)-Alkyl steht;

R_2 unabhängig aus (C1-5)-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, und aus (C1-2)-Alkoxy ausgewählt ist, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann;

R_3 Wasserstoff ist;

R_4 aus Wasserstoff und Methyl ausgewählt ist;

R_8 aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, CH_2OH und CH_2OCH_3 ausgewählt ist.

In einer weiteren Ausführungsform werden wie unmittelbar oben beschriebene Verbindungen der Formel (I)

bereitgestellt, worin

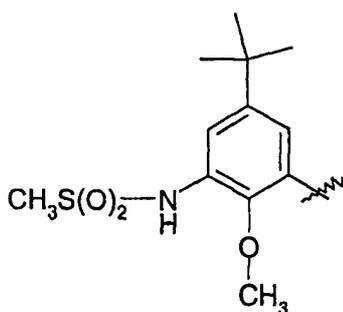
R₃ Wasserstoff ist;

R₄ Methyl ist;

R^a aus Wasserstoff, (C1-5)-Alkyl, (C3-6)-Cycloalkyl-(CO-2)-alkyl, Phenyl, (C1-5)-Alkoxy, Amino, (C1-5)-Alkyl-amino, (C1-3)-Dialkylamino, (C1-3)-Acyl, (C1-5)-Alkoxy-carbonyl, (C1-3)-Acyloxy, (C1-3)-Acylamino, Hydroxy, Halogen ausgewählt ist;

oder R^a aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, Piperidinyl, Piperidinonyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl ausgewählt ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in der Ar¹



ist;

R₅ für -NH(CR₇R₈)_n-R^a steht, worin R^a aus Phenyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, (C1-5)-Alkyl und (C1-3)-Alkoxy ausgewählt ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die ausgewählt ist aus

1-[5-(3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-trifluormethylphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester

1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid

1-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester

1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure((R)-1-phenylethyl)amid

1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäurebenzylamid

1-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)phenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäurebenzylamid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2,3-dimethylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure((R)-1-phenylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureethylester

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-chlorphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-fluorphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-car-

bonsäurebenzylamid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-fluorphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-3-fluor-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1,2,2-trimethylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-pyridin-3-ylethyl)amid

1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethylethyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-cyclohexylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-cyclohexylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-1-phenylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-dimethylamino-1-phenylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-3-dimethylamino-1-phenylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-((S)-2-methoxy-1-phenylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(1-methyl-1-phenylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid

1-[5-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid

1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(2-piperidin-1-ylethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure(piperidin-4-ylmethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-methylpiperidin-4-ylmethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((S)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-((R)-1-ethylpyrrolidin-2-ylmethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(1-methylpiperidin-3-ylmethyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-(2-dimethylamino-2-methylpropyl)amid

1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure

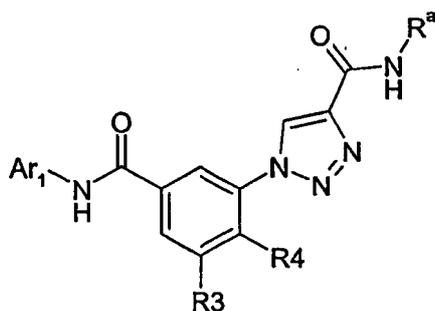
bonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäure(pyridin-4-ylmethyl)amid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäure-3-methylbenzylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-tria-
 zol-4-carbonsäureamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-tria-
 zol-4-carbonsäurebenzylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]tria-
 zol-4-carbonsäurephenylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]tria-
 zol-4-carbonsäure-p-tolylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]tria-
 zol-4-carbonsäure-m-tolylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]tria-
 zol-4-carbonsäure-o-tolylamid
 1-(5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-ca
 rbonsäurepyridin-4-ylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäurebenzylmethylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-4-ca
 rbonsäure-((S)-2-dimethylamino-1-phenylethyl)methylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäurecyclohexylmethylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäurecyclopentylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäurecyclopentylmethylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäurecyclopropylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäurecyclopropylmethylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-tria-
 zol-4-carbonsäureethylester
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-tria-
 zol-4-carbonsäuremethylester
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-tria-
 zol-4-carbonsäuremethylamid
 1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-car
 bonsäure-tert-butylamid
 1-[5-[3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethylethyl)phenylcarbamoyl]-2-methylphe
 nyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäureethylester
 3-(4-Benzoyl-1,2,3-triazol-1-yl)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methylbenzamid
 3-{1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-
 carbonyl}benzoesäuremethylester
 4-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-
 -carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 3-[(1-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]triazol-
 4-carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester
 5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-tria-
 zol-4-carbonsäure(pyridin-3-ylmethyl)amid
 5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-tria-
 zol-4-carbonsäure-((R)-1-phenylethyl)amid
 5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-tria-
 zol-4-carbonsäure-(2,2-dimethylpropyl)amid
 5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]tri-
 azol-4-carbonsäure-((S)-1,2,2-trimethylpropyl)amid
 5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-[1,2,3]tri-
 azol-4-carbonsäure-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)amid

5-Amino-1-[5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester
 N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-(4-cyclohexancarboxyl-1,2,3-triazol-1-yl)-4-methylbenzamid
 N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-((S)-3-hydroxy-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid
 N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-(2,6-dichlorbenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid
 N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-3-[4-(2,6-dimethylbenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylbenzamid
 N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-((R)-2-phenylpropionyl)-1,2,3-triazol-1-yl]benzamid
 N-(5-tert-Butyl-S-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-(2-methylbenzoyl)-1,2,3-triazol-1-yl]benzamid und
 N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxyphenyl)-4-methyl-3-[4-(morpholin-4-carboxyl)-1,2,3-triazol-1-yl]benzamid
 oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Säuren, Ester oder Isomere derselben.

7. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 6 definierten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit oder eines Zustands, ausgewählt aus: Osteoarthritis, Atherosklerose, Kontaktdermatitis, Knochenresorptionskrankheiten, Reperfusionsverletzung, Asthma, Multipler Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit, systemischem Lupus erythematosus und Insulin-abhängigem Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis, toxischem Schocksyndrom, Alzheimer-Krankheit, Diabetes, entzündlichen Darmerkrankungen, akuten und chronischen Schmerzen, Schlaganfall, Myokardinfarkt allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermischer Verletzung, Schocklunge (ARDS), multipler Organverletzung nach Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten entzündlichen Komponenten, akuter eitriger Meningitis, Syndromen, die mit Hämodialyse verbunden sind, Leukopherese, mit Granulozyten-Transfusion verbundenen Syndromen, nekrotisierender Enterokolitis, Komplikationen einschließlich Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, traumatischer Arthritis, Sepsis, chronischer obstruktiver Lungenkrankheit und dekompensierter Herzinsuffizienz.

8. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 6 definierten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer onkologischen Krankheit.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 mit der Formel:

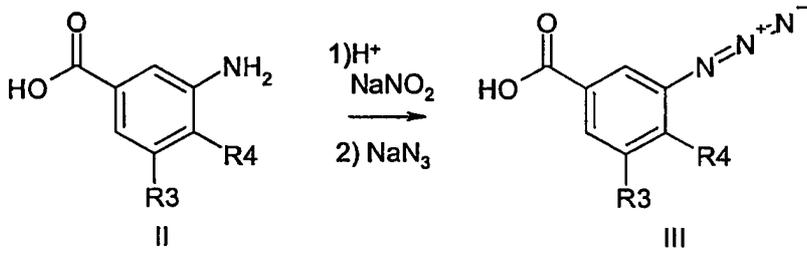


I ($R_5 = -NHR^a$)

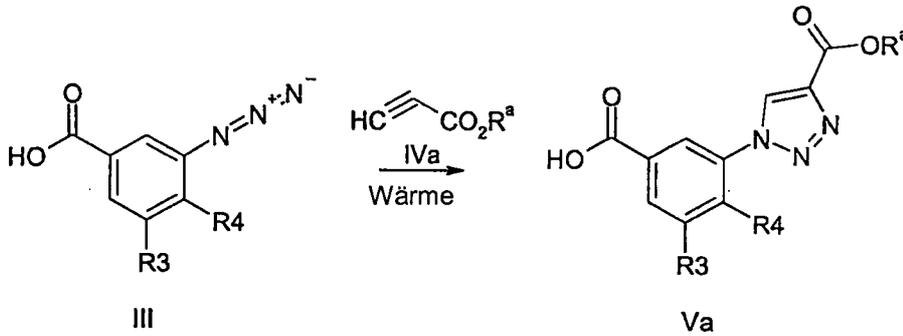
in der Ar_1 , R_3 , R_4 und R^a wie in Anspruch 1 definiert sind und R_5 für $-NHR^a$ steht; wobei das Verfahren umfasst:

Umsetzen einer 3-Aminobenzoesäure (II) mit $NaNO_2$ in einer wässrigen Säure bei etwa $0\text{ }^\circ\text{C}$;

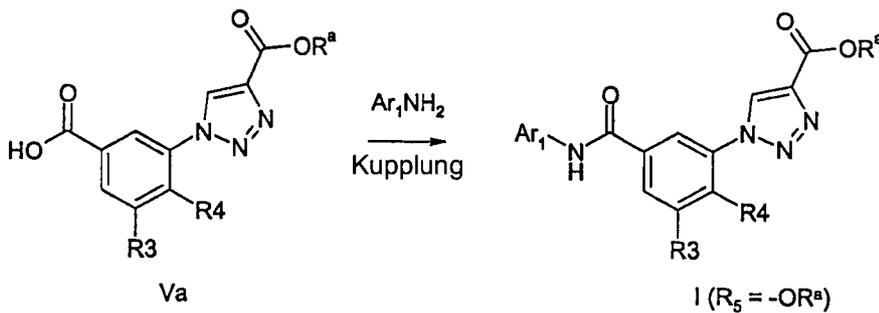
Umsetzen des gebildeten Diazoniumsalzes in situ mit einer kalten wässrigen NaN_3 -Lösung bei etwa $0\text{ }^\circ\text{C}$, was das Azid III bereitstellt;



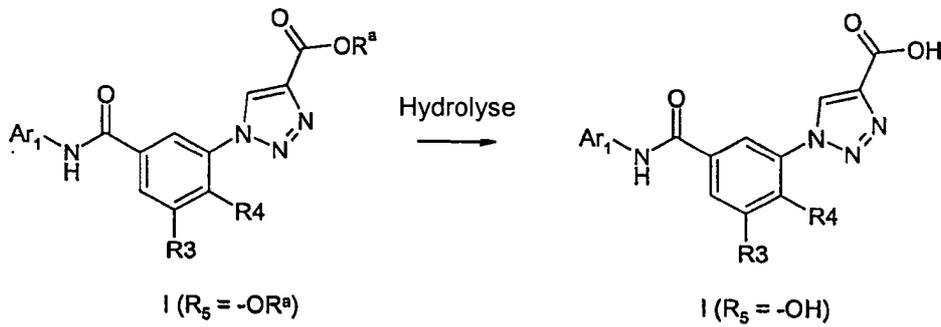
Umsetzen des Azids III mit einem Alkinester IVa in einem geeigneten Lösungsmittel bei etwa 100 °C bis 120 °C oder mit einem Kupfer-Katalysator, was das Triazol Va und dessen Regioisomer bereitstellt;



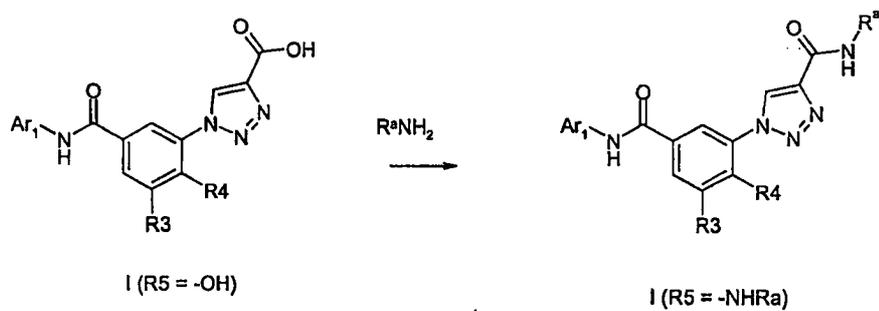
Kuppeln des Zwischenprodukts Va und des Zwischenprodukts Ar_1NH_2 unter geeigneten Bedingungen, um den Ester der Formel I herzustellen (R_5 steht für $-\text{OR}^a$):



Hydrolysieren des Esters der Formel I mit wässriger Base in einem geeigneten Lösungsmittel, was die Carbonsäure der Formel I bereitstellt ($\text{R}_5 = -\text{OH}$):



Kuppeln der Carbonsäure der Formel I mit dem Amin R^aNH_2 unter geeigneten Kupplungsbedingungen, was die Produktverbindung der Formel I bereitstellt ($\text{R}_5 = -\text{NHR}^a$):



10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach den Ansprüchen 1–6 und ein(en) oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Hilfsmittel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen