

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

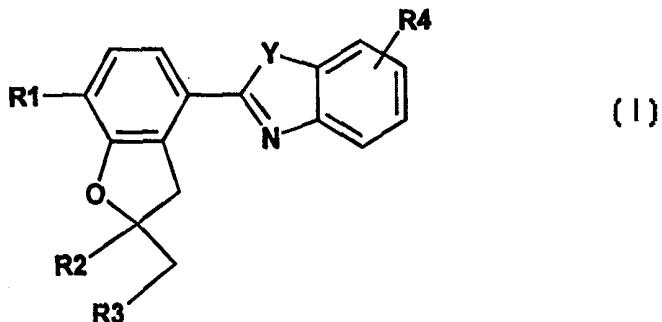
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/57115
C07D 413/00, A61K 31/42, 31/415, C07D 405/04, 413/04, 413/14		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02900		(72) Erfinder; und
(22) Internationales Anmeldedatum: 29. April 1999 (29.04.99)		(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÄR, Thomas [DE/DE]; Berggässle 5, D-78479 Reichenau (DE).
(30) Prioritätsdaten: 98108125.0 5. Mai 1998 (05.05.98) EP		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). AMSCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Flurweg 3a, D-78464 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). KILIAN, Ulrich; Am Dachsberg 18, D-78479 Reichenau (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE).		

(54) Title: NOVEL BENZIMIDAZOLES AND BENZOXAZOLES

(54) Bezeichnung: NEUE BENZIMIDAZOLE UND -OXAZOLE

(57) Abstract

The invention relates to compounds of formula (I) wherein R1, R2, R3, R4 and Y have the meanings given in the description. Said compounds are novel active bronchial therapeutic agents.



(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4 und Y die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neue Benzimidazole und -oxazole

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Benzimidazole sowie -oxazole, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

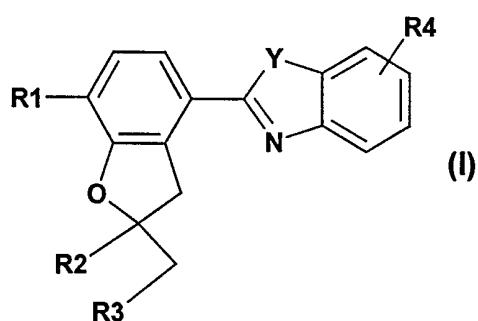
Bekannter technischer Hintergrund

In der internationalen Anmeldung WO94/12461 werden unter anderem 2-(substituiertes Phenyl)-benzimidazole als selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase des Typs 4 beschrieben. In der internationalen Anmeldung WO96/11917 werden 2-(substituiertes Phenyl)-benzoxazole als selektive PDE4 Inhibitoren offenbart.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I,



worin

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R4 C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 oder -C_nH_{2n}-C(O)R6 bedeutet, wobei

R5 Hydroxy, 1-7C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, H₂N-C_mH_{2m}-O- oder R51(R52)N-C_pH_{2p}-O- bedeutet, wobei

R51 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und

R52 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet, oder wobei

R51 und R52 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls zusätzlich durch eine Gruppe -N(R7)- oder ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R6 N(R61)R62 bedeutet, wobei R61 und R62 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten,

R7 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

m für 2, 3 oder 4 steht,

n für 1, 2, 3 oder 4 steht,

p für 1, 2, 3 oder 4 steht,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl- (5-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl- (4-Methylpentyl-), Neohexyl- (3,3-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isoproxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy-, der 1,2,2-Trifluorethoxy-, insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy-, der Trifluormethoxy- und bevorzugt der Difluormethoxyrest genannt.

Als spiro-verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochener Kohlenwasserstoffring sei beispielsweise der Cyclopantan-, der Cyclohexan-, der Cycloheptan-, der Tetrahydrofuran- und der Tetrahydropyranring genannt.

Als Reste $-C_nH_{2n-}$ und $-C_pH_{2p-}$ kommen geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Frage. Beispielsweise seien genannt der Butylen-, iso-Butylen-, Propylen-, iso-Propylen-, Ethylen-, 1-Methylmethylen- und der Methylenrest.

Als Reste $-C_mH_{2m-}$ kommen geradkettige oder verzweigte Reste mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in Frage. Beispielsweise seien genannt der Butylen-, iso-Butylen-, Propylen-, iso-Propylen-, Ethylen- und der 1-Methylmethylenrest.

1-7C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Heptyloxy-, Isoheptyloxy- (5-Methylhexyloxy-), Hexyloxy-, Isohexyloxy- (4-Methylpentyloxy-), Neohexyloxy- (3,3-Dimethylbutoxy-), Pentyloxy-, Isopentyloxy- (3-Methylbutoxy-), Neopentyloxy- (2,2-Dimethylpropoxy-), Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy- und bevorzugt der Isopropoxy-, Ethoxy- und Methoxyrest.

Als Beispiele für die Gruppierung R51(R52)N-, in der R51 und R52 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls zusätzlich durch eine Gruppe $-N(R7)-$ oder ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen, seien der 4-Methyl-1-piperazinyl-, 1-Piperazinyl-, 1- Pyrrolidinyl-, 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- und der 4-Morpholinylrest genannt.

3-7C-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wovon Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethyl steht für einen Methylrest, der durch einen der vorstehend genannten 3-7C-Cycloalkylreste substituiert ist. Bevorzugt seien die 3-5C-Cycloalkylmethylreste Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl und Cyclopentylmethyl genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoësäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoësäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfaßt daher auch alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel I, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel I.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiroverknüpften Cyclopantan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 oder -C_nH_{2n}-C(O)R6 bedeutet, wobei

R5 Hydroxy, 1-7C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, H₂N-C_mH_{2m}-O- oder R51(R52)N-C_pH_{2p}-O- bedeutet, wobei

R51 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet und

R52 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei

R51 und R52 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls zusätzlich durch eine Gruppe -N(R7)- oder ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R6 N(R61)R62 bedeutet, wobei R61 und R62 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

m für 2, 3 oder 4 steht,

n für 1 oder 2 steht,

p für 1, 2, 3 oder 4 steht,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 Methoxy, Ethoxy, Cyclopropylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiroverknüpften Cyclopantan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 oder -C_nH_{2n}-C(O)R6 bedeutet, wobei

R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder R51(R52)N-C_pH_{2p}-O- bedeutet, wobei

R51 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet und

R52 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei

R51 und R52 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 6-gliedrigen, gewünschtenfalls durch eine Gruppe -N(R7)- oder ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R6 N(R61)R62 bedeutet, wobei R61 und R62 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

n für 1 oder 2 steht,

p für 1, 2, 3 oder 4 steht,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 Methoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiroverknüpften Cyclopantan- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 Carboxyl, Carboxymethyl, Carboxymethylmethyl, Methoxycarbonylmethyl, Methoxycarbonylmethylmethyl, Methoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Morphin-4-yl-ethylenoxy-carbonyl bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 Methoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiroverknüpften Cyclopantanring darstellen,

R4 Carboxyl, Carboxymethyl, Carboxymethylmethyl, Methoxycarbonylmethyl, Methoxycarbonylmethylmethyl, Methoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Morphin-4-yl-ethylenoxy-carbonyl bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 1

Verbindungen der Formel I mit Y=NH, R4=C(O)OH (in 5-Stellung des Benzimidazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂

Fortsetzung Tabelle 1

R1	R2	R3
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabelle 2

Verbindungen der Formel I mit Y=O, R4=C(O)OH (in 5-Stellung des Benzoxazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	

Fortsetzung Tabelle 2

R1	R2	R3
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabelle 3

Verbindungen der Formel I mit Y=O, R4=C(O)OH (in 6-Stellung des Benzoxazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂

Fortsetzung Tabelle 3

R1	R2	R3
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabelle 4

Verbindungen der Formel I mit Y=NH, R4=C(O)OCH₃ (in 5-Stellung des Benzimidazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂

Fortsetzung Tabelle 4

R1	R2	R3
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabelle 5

Verbindungen der Formel I mit Y=O, R4=C(O)OCH₃ (in 5-Stellung des Benzoxazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂

Fortsetzung Tabelle 5

R1	R2	R3
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabelle 6

Verbindungen der Formel I mit Y=O, R4=C(O)OCH₃ (in 6-Stellung des Benzoxazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂

Fortsetzung Tabelle 6

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabelle 7

Verbindungen der Formel I mit Y=NH, R4=C(O)NH₂ (in 5-Stellung des Benzimidazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂

Fortsetzung Tabelle 7

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabelle 8

Verbindungen der Formel I mit Y=O, R4=C(O)NH₂ (in 5-Stellung des Benzoxazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OC ₂ H ₅		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₂ H		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
OCF ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂

Fortsetzung Tabelle 8

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabelle 9

Verbindungen der Formel I mit Y=O, R4=C(O)NH₂ (in 6-Stellung des Benzoxazol-Ringsystems) und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	

Fortsetzung Tabelle 9

R1	R2	R3
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

sowie die Salze der in den Tabellen genannten Verbindungen.

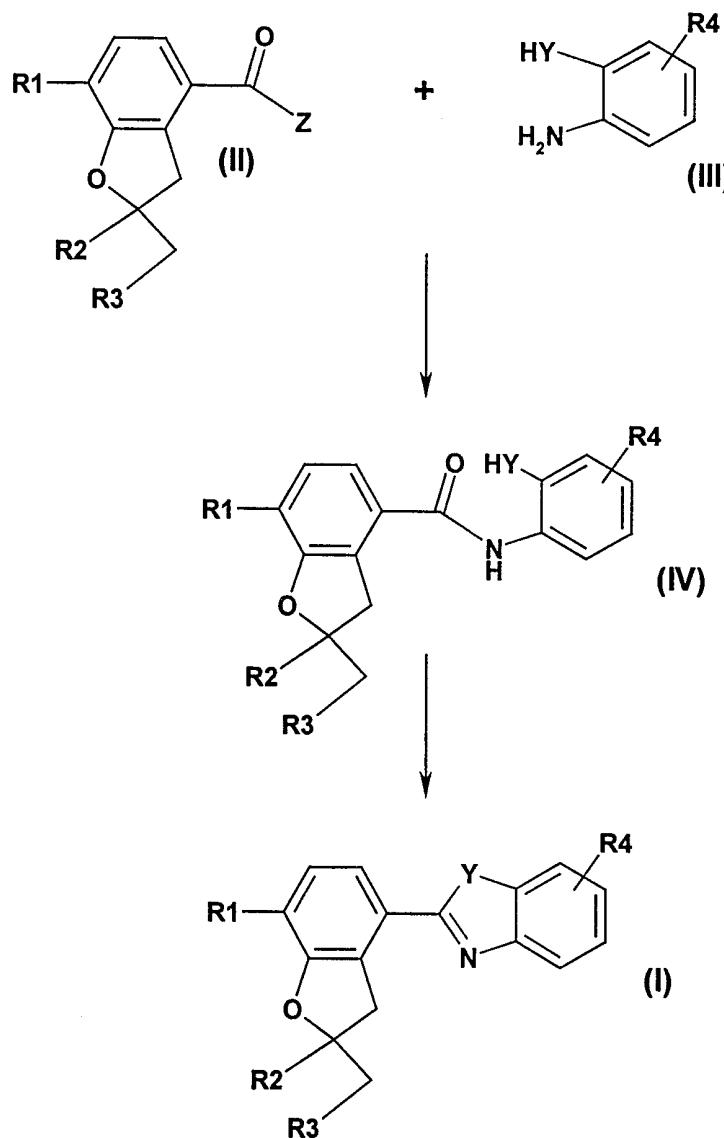
Bei den Verbindungen der Formel I kann es sich, wenn Y NH bedeutet, um Tautomeren und - sofern die Substituenten -R2 und -CH₂R3 nicht identisch sind - um chirale Verbindungen handeln. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die reinen Tautomeren und Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (zum Beispiel durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden.

Bevorzugt sind jedoch die Verbindungen der Formel I, in denen die Substituenten -R2 und -CH₂R3 identisch sind oder in denen R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen Kohlenwasserstoffring darstellen. Bevorzugt sind außerdem die Verbindungen der Formel I, in denen R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften 4'-Tetrahydropyranring darstellen.

Der Substituent R4 kann am Benzimidazol- oder -oxazol-Ringsystem in 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung angebunden sein; bevorzugt sind jedoch die Verbindungen der Formel I, in denen der Substituent in 5-oder 6-Stellung angebunden ist.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren (vgl. Schema 1) ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II, in denen R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z eine geeig-

nete Abgangsgruppe darstellt, mit Verbindungen der Formel III, worin Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet, und R4 die oben angegebenen Bedeutungen hat, umgesetzt.



Schema 1

Welche Abgangsgruppen Z geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Beispielsweise wird von geeigneten Säurehalogeniden der Formel II (Z = Cl oder Br) ausgegangen.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III erfolgt bevorzugt in Gegenwart einer Base wie z.B. Pyridin oder Triethylamin, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol, oder einem sonstigen inerten Lösungsmittel wie Dioxan oder ohne weiteres Lösungsmittel, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur.

Die bei der Umsetzung zunächst entstehenden Verbindungen der Formel IV, worin R1, R2, R3, R4 und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, werden durch innere Kondensation zu entsprechenden Verbindungen der Formel I umgesetzt. Diese innere Kondensation kann beispielsweise thermisch durch einfaches Erhitzen erfolgen; bevorzugt erfolgt sie jedoch in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie beispielsweise Thionylchlorid oder Phosphoroxytrichlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder ohne weiteres Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Kondensationsmittel, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs- bzw. Kondensationsmittels.

Die Umsetzung erfolgt beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, oder auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise, z.B. so wie in der internationalen Anmeldung WO94/12461 beschrieben.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können anschließend in ihre Salze, gegebenenfalls erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in freie Verbindungen übergeführt werden.

Verbindungen der Formel II, worin Z eine geeignete Abgangsgruppe darstellt und R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, lassen sich wie in den folgenden Beispielen beschrieben oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise aus den entsprechenden Verbindungen der Formel II, worin Z eine Hydroxygruppe bedeutet und R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, herstellen.

Verbindungen der Formel II, worin Z eine Hydroxygruppe bedeutet und R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, können wie in WO96/03399 beschrieben oder nach dem Fachmann vertrauten Methoden und Techniken erhalten werden.

Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahren hergestellt werden.

Dem Fachmann ist außerdem bekannt, daß es im Fall mehrerer reaktiver Zentren an einer Ausgangs- oder Zwischenverbindung notwendig sein kann, ein oder mehrere reaktive Zentren temporär durch Schutzgruppen zu blockieren, um eine Reaktion gezielt am gewünschten Reaktionszentrum ablaufen zu lassen. Eine ausführliche Beschreibung zur Anwendung einer Vielzahl bewährter Schutzgruppen findet sich beispielsweise in T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Auf diese Weise können beispielsweise aus Verbindungen

der Formel I, worin R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R4 eine Estergruppe beinhaltet, durch saure oder alkalische Verseifung die entsprechenden Säuren ($R_4 = -C_nH_{2n-}COOH$, COOH) erhalten werden oder durch Umsetzung mit Aminen der Formel $HN(R_{61})R_{62}$, worin R61 und R62 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, die entsprechenden Amide dargestellt werden. Die Umsetzungen erfolgen zweckmäßigerweise analog dem Fachmann bekannter Methoden z.B. so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. einem Keton, wie Aceton, Methylethyleketon oder Methylisobutylketon, einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalialisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), min für Minute(n), RT für Raumtemperatur, SF für Summenformel und MG für Molgewicht. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele**Endprodukte****1. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzimidazol-5-carbonsäure**

3.44 g (9.1 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester (Verbindung 13) werden in 50 ml 4 N Natronlauge 3 h zum Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, verdünnt mit 100 ml Wasser und tropft unter Röhren langsam 100 ml 2 N Salzsäure zu. Das Produkt wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 3.06 g der Titelverbindung vom Schmp. 235-240°C.

2. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzimidazol-5-carbonsäureamid

500 mg (1.37 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzimidazol-5-carbonsäure (Verbindung 1) werden in 10 ml Thionylchlorid 45 min zum Rückfluß erhitzt. Man entfernt überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Der Rückstand wird in 5 ml Aceton suspendiert und unter Eiskühlung 5 ml konzentrierter Ammoniak zugetropft. Anschließend läßt man auf RT kommen. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) verdünnt man mit 50 ml Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organischen Phasen werden gesammelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Methanol kristallisiert und man erhält 180 mg der Titelverbindung vom Schmp. 245°C.

3. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-5-carbonsäure

Eine Suspension von 120 mg (0.32 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-5-carbonsäuremethylester (Verbindung 14) in einem Gemisch aus 10 ml Wasser und 10 ml Ethanol wird mit 40 mg (0.83 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 24 h bei 60°C gerührt. Man neutralisiert mit halbkonzentrierter Salzsäure und extrahiert mit 2 x 20 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Der Kristallbrei wird abgesaugt und getrocknet und man erhält 70 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 250°C.

4. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-5-yl-essigsäure

100 mg (0.25 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-5-yl-essigsäuremethylester (Verbindung 15) und 30 mg Lithiumhydroxid (1.25 mmol) werden in einem Gemisch aus 5 ml Wasser und 5 ml Ethanol über Nacht bei RT gerührt. Man verdünnt mit 10 ml Wasser und versetzt mit 1 ml 2 N Salzsäure. Nach Extraktion mit 2 x 30 ml Ethylacetat trocknet man die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, engt ein und röhrt den Rückstand in Diethyl-ether aus. Man erhält 80 mg der Titelverbindung vom Schmp. 220°C.

5. 2-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-5-yl]-propionsäure

Zu einer Lösung von 200 mg (0.53 mmol) 2-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-5-yl]-propionitril (Ausgangsverbindung A1) in 50 ml Methanol wird unter Eiskühlung bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Reaktionslösung wird 5 Tage im Kühlschrank stehengelassen. Dann wird die methanolische Salzsäurelösung im Vakuum entfernt und zweimal mit Toluol koevaporiert. Man nimmt in 10 ml Glycerin auf, versetzt mit 500 mg Kaliumhydroxid und erhitzt 1 h auf 160°C. Anschließend wird mit 20 ml 1 N Salzsäure angesäuert, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 10 ml 0.1 N Natronlauge gelöst, die Lösung mit Kieselguhr geklärt und das Produkt mit 15 ml 0.1 N Salzsäure ausgefällt. Man erhält 145 mg der Titelverbindung vom Schmp. 90-105°C (Zers.).

6. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-carbonsäure

Eine Suspension von 1.16 g (2.8 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-carbonsäuremethylester (Verbindung 16) in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 20 ml Ethanol wird mit 540 mg (22.4 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 48 h bei RT gerührt. Das Ethanol wird eingeengt, weitere 30 ml Wasser zugesetzt und unter Rühren und Eiskühlung durch Zutropfen von 2 N Salzsäure das Reaktionsgemisch auf pH = 1-2 angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und über Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhält 1.04 g der Titelverbindung vom Schmp. 251-253°C.

7. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-carbonsäureamid

300 mg (0.69 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-carbonsäure (Verbindung 6) werden in 1 ml Thionylchlorid 30 min zum Rückfluß erhitzt. Man entfernt überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Der Rückstand wird in 20 ml Aceton suspendiert und unter Eiskühlung 6 ml konzentrierter Ammoniak zugetropft. Anschließend lässt man auf RT kommen. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) wird das Aceton abdestilliert und das Reaktionsgemisch mit 10 ml Wasser verdünnt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Wasser und kaltem Aceton gewaschen und über Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhält 260 mg der Titelverbindung vom Schmp. 238-240°C.

8. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäure

1.8 g (4.75 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäuremethylester (Verbindung 17) werden in 30 ml 4N Natronlauge und 30 ml Methanol eine Stunde auf 80°C erhitzt. Man lässt abkühlen, verdünnt mit 300 ml Wasser und tropft unter Röhren langsam 20 ml halbkonzentrierte Salzsäure zu. Das Produkt wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0.95 g der Titelverbindung vom Schmp. > 250°C.

9. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäure-2-morpholin-4-yl-ethylester

1.5 g (4.1 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäure (Verbindung 8) werden in 10 ml Thionylchlorid 45 min zum Rückfluß erhitzt. Man lässt abkühlen, engt ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Der Rückstand wird innerhalb 15 min portionsweise zu einer Lösung von 1.49 ml (12.3 mmol) N-(2-Hydroxyethyl)-morpholin und 33 µl (0.41 mmol) Pyridin in 30 ml Dioxan gegeben. Nach 20 min wird filtriert und das Filtrat eingeengt. Man chromatographiert den Rückstand über Kieselgel [Ethylacetat]. Das Produkt kristallisiert aus Acetonitril. Man erhält 1.49 g der Titelverbindung vom Schmp. 143-144°C.

10. 2-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)-benzoxazol-6-yl]-propionsäure

1.3 g (3 mmol) 2-{4-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-carbonyl)-amino]-3-hydroxyphenyl}-propionsäureethylester (Ausgangsverbindung A8) werden 4 h auf 240°C erhitzt. Man chromatographiert das Reaktionsgemisch über Kieselgel [Toluol/Ethylacetat = 5:1]. Das Produkt,

2-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-6-yl]-propionsäure-ethylester, wird in 20 ml Ethanol und 10 ml Wasser aufgenommen und die Lösung mit 240 mg (10 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Man röhrt 16 h bei RT, destilliert das Ethanol weitgehend ab, und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus 5 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 430 mg der Titelverbindung vom Schmp. 172-174°C.

11. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäure

Eine Suspension von 1.36 g (3.29 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäuremethylester (Verbindung 18) in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 20 ml Ethanol wird mit 630 mg (26.2 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 48 h bei RT gerührt. Das Ethanol wird eingeengt, weitere 30 ml Wasser zugesetzt und unter Röhren und Eiskühlung durch Zutropfen von 2 N Salzsäure das Reaktionsgemisch auf pH = 1-2 angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und über Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhält 1.21 g der Titelverbindung vom Schmp. > 260°C.

12. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäureamid

300 mg (0.79 mmol) 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäure (Verbindung 11) werden in 1 ml Thionylchlorid 30 min zum Rückfluß erhitzt. Man entfernt überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Der Rückstand wird in 20 ml Aceton suspendiert und unter Eiskühlung 6 ml konzentrierter Ammoniak zugetropft. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und über Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhält 220 mg der Titelverbindung vom Schmp. 262-264°C.

13. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

5.92 g (14.95 mmol) 3-Amino-4-[(2,3-dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonyl)-amino]-benzoësäuremethylester (Ausgangsverbindung A2) werden 90 min in 20 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Man setzt 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu, extrahiert mit 2 x 30 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engt ein. Das Produkt kristallisiert aus Ethylacetat. Man erhält 3.54 g der Titelverbindung vom Schmp. 203°C.

14. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-5-carbon-säuremethylester

2.96 g (7.45 mmol) 3-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonyl)-amino]-4-hydroxy-benzoësäuremethylester (Ausgangsverbindung A3) werden 3 h in 15 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Man setzt 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu, extrahiert mit 2 x 30 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engt ein. Das Produkt kristallisiert aus Ethylacetat. Man erhält 1.95 g der Titelverbindung vom Schmp. 167-169°C.

15. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-5-yl-essigsäuremethylester

1.1 g (2.8 mmol) 3-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonyl)-amino]-4-hydroxy-phenylessigsäuremethylester (Ausgangsverbindung A4; Rohprodukt) werden 6 h in 10 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Man setzt 25 ml 2 N Natronlauge zu, extrahiert mit 2 x 30 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engt ein. Das Produkt wird über Kieselgel [Toluol/Ethylacetat = 20:1] chromatographiert und aus Isopropanol kristallisiert. Man erhält 200 mg der Titelverbindung vom Schmp. 130-131°C.

16. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-carbonsäuremethylester

2.0 g (4.83 mmol) 3-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-carbonyl)-amino]-4-hydroxy-benzoësäuremethylester (Ausgangsverbindung A6) werden 3 h in 15 ml Thionylchlorid auf 75°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 1.16 g der Titelverbindung vom Schmp. 180-181°C.

17. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäuremethylester

750 mg (1.9 mmol) 4-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonyl)-amino]-3-hydroxy-benzoësäuremethylester (Ausgangsverbindung A7) werden 6 h in 4 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Man setzt 10 ml 2 N NaOH zu, extrahiert mit 2 x 30 ml Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml Wasser, dann mit 10 ml einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Ma-

gnesiumsulfat und engt ein. Das Produkt kristallisiert aus Ethylacetat. Man erhält 170 mg der Titelverbindung vom Schmp. 178°C.

18. 2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-carbonsäuremethylester

2.0 g (4.83 mmol) 4-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-carbonyl)-amino]-3-hydroxy-benzoësäuremethylester (Ausgangsverbindung A9) werden 4.5 h in 15 ml Thionylchlorid auf 75°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Das Rohprodukt wird in Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 1.36 g der Titelverbindung vom Schmp. 215-225°C.

Ausgangsverbindungen:

A1. 2-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)-benzoxazol-5- yl]-propionitril

800 mg (2.0 mmol) 2-{3-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-carbonyl)-amino]-4-hydroxyphenyl}-propionitril (Ausgangsverbindung A5) werden 1 h in 10 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert [Toluol] und das Produkt aus 5 ml Methanol kristallisiert. Man erhält 330 mg der Titelverbindung vom Schmp. 129-132°C.

A2. 3-Amino-4-[(2,3-dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-carbonyl)-amino]-benzoësäuremethylester

4.6 g (18.5 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-carbonsäure (Ausgangsverbindung A10) werden 45 min in 10 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engt man ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das Säurechlorid wird in 50 ml Dioxan gelöst und bei 40°C zu einer Lösung von 4.3 g (25.9 mmol) 3,4-Diaminobenzoësäuremethylester und 3.6 ml (25.9 mmol) Triethylamin in 100 ml Pyridin getropft. Man erhitzt das Reaktionsgemisch auf 60°C. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Das Produkt kristallisiert aus Toluol. Man erhält 4.74 g der Titelverbindung.

A3. 3-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonyl)-amino]-4-hydroxy-benzoësäuremethylester

1.5 g (6.1 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonsäure (Ausgangsverbindung A10) werden 45 min in 5 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engt man ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das Säurechlorid wird in 40 ml Pyridin gelöst und die Lösung mit 1.16 g (6.96 mmol) 3-Amino-4-hydroxybenzoësäuremethylester versetzt. Man röhrt über Nacht bei RT und erhitzt weitere 5 h auf 70°C. Nach Reaktionsende wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert [Toluol/Ethylacetat = 9:1]. Das Produkt kristallisiert aus Methanol. Man erhält 820 mg der Titelverbindung.

A4. 3-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonyl)-amino]-4-hydroxy-phenylessigsäuremethylester

690 mg (2.8 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonsäure (Ausgangsverbindung A10) werden 60 min in 5 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engt man ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das Säurechlorid wird in 20 ml Pyridin gelöst und die Lösung mit 540 mg (2.64 mmol) 3-Amino-4-hydroxyphenylessigsäuremethylester (Ausgangsverbindung A12) versetzt. Man röhrt über Nacht bei RT. Nach Reaktionsende wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

A5. 2-{3-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonyl)-amino]-4-hydroxyphenyl}-propionitril

985 mg (4.0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonsäure (Ausgangsverbindung A10) werden 2 h in 5 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engt man ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das Säurechlorid wird in 5 ml Dioxan gelöst und bei RT zu einer Lösung von 650 mg (4.0 mmol) 2-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-propionitril (Ausgangsverbindung A13) und 0.34 ml (4.2 mmol) Pyridin in 5 ml Dioxan getropft. Nach 3 h Röhren bei RT wird eingeengt und das Produkt aus 5 ml Methanol kristallisiert. Man erhält 1.18 g der Titelverbindung vom Schmp. 151-153°C.

A6. 3-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-carbonyl)-amino]-4-hydroxybenzoësäuremethylester

2.22 g (8.4 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-carbonsäure (Ausgangsverbindung A11) werden 75 min in 10 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engt

man ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das Säurechlorid wird in 40 ml Dioxan gelöst und bei 10°C zu einer Lösung von 1.4 g (8.4 mmol) 3-Amino-4-hydroxybenzoësäuremethylester und 0.68 ml (8.4 mmol) Pyridin in 20 ml Dioxan getropft. Nach 90 min Rühren bei RT wird eingeengt und das Produkt aus 100 ml Methanol kristallisiert. Man erhält 2.6 g der Titelverbindung vom Schmp. 258-260°C.

A7. 4-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-carbonyl)-amino]-3-hydroxybenzoësäuremethylester

4.0 g (16.1 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-carbonsäure (Ausgangsverbindung A10) werden 60 min in 10 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engt man ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das Säurechlorid wird in 80 ml Pyridin gelöst und die Lösung mit 3.1 g (18.6 mmol) 4-Amino-3-hydroxybenzoësäuremethylester versetzt. Man röhrt 4 h bei RT und erwärmt weitere 5 h auf 70°C. Nach Reaktionsende wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt kristallisiert beim Abdampfen des Lösungsmittels und man erhält 2.96 g der Titelverbindung vom Schmp. > 230°C.

A8. 2-{4-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-carbonyl)-amino]-3-hydroxyphenyl}-propionsäureethylester

2.48 g (10.0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-carbonsäure (Ausgangsverbindung A10) werden 1 h in 5 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engt man ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das Säurechlorid wird in 20 ml Dioxan gelöst und bei < 20°C zu einer Lösung von 2.1 g (10.0 mmol) 2-(4-Amino-3-hydroxyphenyl)-propionsäureethylester (Ausgangsverbindung A14) und 1.2 ml (15.0 mmol) Pyridin in 20 ml Dioxan getropft. Man röhrt 2 Tage bei RT. Nach Reaktionsende wird eingeengt und mehrmals mit Toluol koevaporiert. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert [Toluol/Ethylacetat = 4:1]. Das Produkt wird aus 20 ml Methanol kristallisiert. Man erhält 3.1 g der Titelverbindung vom Schmp. 170-172°C.

A9. 4-[(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-carbonyl)-amino]-3-hydroxybenzoësäuremethylester

2.34 g (9.0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-carbonsäure (Ausgangsverbindung A11) werden 75 min in 10 ml Thionylchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engt man ein und koevaporiert mehrmals mit Toluol. Das Säurechlorid wird in 40 ml Dioxan gelöst und bei 10°C zu einer Lösung von 1.51 g (9.0 mmol) 4-Amino-3-hydroxybenzoësäuremethylester und 0.73 ml (9.0 mmol) Pyridin in 80 ml Dioxan getropft. Nach 90 min Rühren bei RT wird eingeengt und das Pro-

dukt in 100 ml heißem Methanol ausgeführt. Man erhält 3.27 g der Titelverbindung vom Schmp. > 260°C.

A10. 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-carbonsäure

Die Herstellung der Titelverbindung ist in WO96/03399 beschrieben.

A11. 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-carbonsäure

Die Herstellung der Titelverbindung ist in WO96/03399 beschrieben.

A12. 3-Amino-4-hydroxy-phenylsäuremethylester

Lit.: D.R. Shridhar et.al.; Indian J. Chem. Sect. B; 20 (1981) 311-313

A13. 2-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-propionitril

Lit.: D.W. Dunwell, D. Evans, T.A. Hicks; J. Med. Chem. 18 (1975) 53-58

A14. 2-(4-Amino-3-hydroxyphenyl)-propionsäureethylester

Lit.: D.W. Dunwell, D. Evans; J. Med. Chem. 20 (1977) 797-801

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs 4) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atem-antriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilati-renden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des zentralen Nervensystems, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale, Emphysema, COPD); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematoses, folliculäre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Graft versus Host Reaktionen, Transplantationsabstoßungsreaktionen, Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktio-nen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden kön-

nen, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen. Des Weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Diabetes Insipidus und Erkrankungen im Zusammenhang mit Störungen des Hirnstoffwechsels, wie z. B. zerebrale Senilität, Senile Demenz (Alzheimer Demenz), Multiinfarkt Demenz oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Handelsprodukt, bestehend aus einem üblichen Sekundärpackmittel, einem das Arzneimittel enthaltenden Primärpackmittel (beispielsweise eine Ampulle oder ein Blister) und gewünschtenfalls einen Beipackzettel, wobei das Arzneimittel antagonistische Wirkung gegen zyklisch-nukleotid Phosphodiesterasen des Typs 4 (PDE4) zeigt und zur Abschwächung der Symptome von Krankheiten führt, die in Zusammenhang mit zyklisch-nukleotid Phosphodiesterasen des Typs 4 stehen, und wobei auf dem Sekundärpackmittel oder auf dem Beipackzettel des Handelsprodukts auf die Eignung des Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, die im Zusammenhang mit zyklisch-nukleotid Phosphodiesterasen des Typs 4 stehen, hingewiesen wird, und wobei das Arzneimittel ein oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I enthält. Das Sekundärpackmittel, das das Arzneimittel enthaltende Primärpackmittel und der Beipackzettel entsprechen ansonsten dem, was der Fachmann als Standard für Arzneimittel dieser Art ansehen würde.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten,

Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezuglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,1 und 3 mg pro Tag. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie (p. o. oder i. v.) liegt zwischen 0,03 und 3 mg pro Kilogramm und Tag.

Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE 4-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminoverstärkte Chemilumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanzen, welche die Chemilumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesonders neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen hemmen, sind solche, welche die PDE 4 hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Desse[n] Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE 4-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (**Giembycz MA**, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041-2051; **Torphy TJ** et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512-523; **Schudt C** et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE 3/4 inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; **Schudt C** et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1991, 344, 682-690; **Tenor H** und **Schudt C**, Analysis of PDE isoenzyme profiles in cells and tissues by pharmacological methods. In "Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996; **Hatzelmann A** et al., Enzymatic and functional aspects of dual-selective PDE3/4-inhibitors. In "Phosphodiesterase Inhibitors", 147-160, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996.

Hemmung der PDE4-AktivitätMethodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **1980**, 311, 193-198). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von Crotalus Atrox zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammoniumformiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

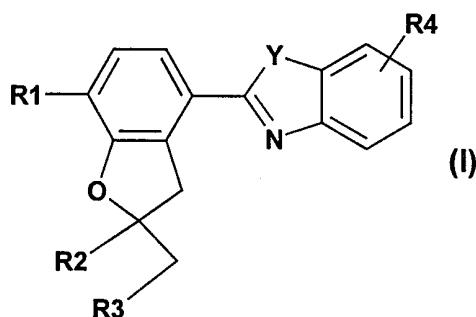
Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte [Hemmkonzentration als $-\log IC_{50}$ (mol/l)] ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

Tabelle AHemmung der PDE4-Aktivität

Verbindung	$-\log IC_{50}$
1	7,87
2	7,69
3	7,65
6	7,05
7	6,80
8	8,21
9	6,90
11	6,85
12	6,42

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R4 C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 oder -C_nH_{2n}-C(O)R6 bedeutet, wobei

R5 Hydroxy, 1-7C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, H₂N-C_mH_{2m}-O- oder R51(R52)N-C_pH_{2p}-O- bedeutet, wobei

R51 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und

R52 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet, oder wobei

R51 und R52 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls zusätzlich durch eine Gruppe -N(R7)- oder ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R6 N(R61)R62 bedeutet, wobei R61 und R62 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten,

R7 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

m für 2, 3 oder 4 steht,

n für 1, 2, 3 oder 4 steht,

p für 1, 2, 3 oder 4 steht,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiroverknüpften Cyclopantan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 oder -C_nH_{2n}-C(O)R6 bedeutet, wobei

R5 Hydroxy, 1-7C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, H₂N-C_mH_{2m}-O- oder R51(R52)N-C_pH_{2p}-O- bedeutet, wobei

R51 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet und

R52 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei

R51 und R52 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls zusätzlich durch eine Gruppe -N(R7)- oder ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R6 N(R61)R62 bedeutet, wobei R61 und R62 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

m für 2, 3 oder 4 steht,

n für 1 oder 2 steht,

p für 1, 2, 3 oder 4 steht,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 Methoxy, Ethoxy, Cyclopropylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiroverknüpften Cyclopantan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 oder -C_nH_{2n}-C(O)R6 bedeutet, wobei

R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder R51(R52)N-C_pH_{2p}-O- bedeutet, wobei

R51 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet und

R52 1-4C-Alkyl bedeutet, oder wobei

R51 und R52 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 6-gliedrigen, gewünschtenfalls durch eine Gruppe -N(R7)- oder ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R6 N(R61)R62 bedeutet, wobei R61 und R62 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

n für 1 oder 2 steht,

p für 1, 2, 3 oder 4 steht,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 Methoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiroverknüpften Cyclopantan- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 Carboxyl, Carboxymethyl, Carboxymethylmethyl, Methoxycarbonylmethyl, Methoxycarbonylme-thylmethyl, Methoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Morphin-4-yl-ethylenoxy-carbonyl bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

Y O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

R1 Methoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spiroverknüpften Cyclopantanring darstellen,

R4 Carboxyl, Carboxymethyl, Carboxymethylmethyl, Methoxycarbonylmethyl, Methoxycarbonylme-thylmethyl, Methoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Morphin-4-yl-ethylenoxy-carbonyl bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Dermatosen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D413/00 A61K31/42 A61K31/415 C07D405/04 C07D413/04
C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 96 03399 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;ULRICH WOLF RUEDIGER (DE); THIBAUT UL) 8 February 1996 (1996-02-08) cited in the application page 37; table A page 24; example 7 abstract; claims</p> <p>---</p> <p>WO 96 11917 A (EURO CELTIQUE SA ;CAVALLA DAVID J (GB); CHASIN MARK (US); HOFER PE) 25 April 1996 (1996-04-25) cited in the application abstract; claims 1,11 page 20; example 5 page 16; example 2</p> <p>-----</p>	1,6-9
A		1,6-9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

7 September 1999

20/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02900

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9603399	A 08-02-1996	AU 702346	B	18-02-1999
		AU 3115395	A	22-02-1996
		CA 2195663	A	08-02-1996
		CN 1159804	A	17-09-1997
		CZ 9700188	A	17-09-1997
		EP 0772610	A	14-05-1997
		FI 970246	A	21-01-1997
		HU 77925	A	30-11-1998
		JP 10503484	T	31-03-1998
		NO 970092	A	09-01-1997
		NZ 290420	A	28-01-1999
		PL 318297	A	09-06-1997
		SK 297	A	06-08-1997
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9611917	A 25-04-1996	US 5665737	A	09-09-1997
		AU 1856499	A	06-05-1999
		AU 699489	B	03-12-1998
		AU 4231796	A	06-05-1996
		BG 101422	A	28-11-1997
		CA 2202273	A	25-04-1996
		EP 0785927	A	30-07-1997
		FI 971489	A	05-06-1997
		NO 971684	A	12-06-1997
		PL 319605	A	18-08-1997
		SK 45497	A	08-10-1997
		JP 10510513	T	13-10-1998
		US 5889014	A	30-03-1999
		ZA 9508563	A	13-05-1996
-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02900

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 6	C07D413/00	A61K31/42	A61K31/415	C07D405/04	C07D413/04
		C07D413/14			

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 03399 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ; ULRICH WOLF RUEDIGER (DE); THIBAUT UL) 8. Februar 1996 (1996-02-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 37; Tabelle A Seite 24; Beispiel 7 Zusammenfassung; Ansprüche ----	1,6-9
A	WO 96 11917 A (EURO CELTIQUE SA ;CAVALLA DAVID J (GB); CHASIN MARK (US); HOFER PE) 25. April 1996 (1996-04-25) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1,11 Seite 20; Beispiel 5 Seite 16; Beispiel 2 ----	1,6-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. September 1999

20/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02900

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9603399	A	08-02-1996	AU 702346 B AU 3115395 A CA 2195663 A CN 1159804 A CZ 9700188 A EP 0772610 A FI 970246 A HU 77925 A JP 10503484 T NO 970092 A NZ 290420 A PL 318297 A SK 297 A	18-02-1999 22-02-1996 08-02-1996 17-09-1997 17-09-1997 14-05-1997 21-01-1997 30-11-1998 31-03-1998 09-01-1997 28-01-1999 09-06-1997 06-08-1997
WO 9611917	A	25-04-1996	US 5665737 A AU 1856499 A AU 699489 B AU 4231796 A BG 101422 A CA 2202273 A EP 0785927 A FI 971489 A NO 971684 A PL 319605 A SK 45497 A JP 10510513 T US 5889014 A ZA 9508563 A	09-09-1997 06-05-1999 03-12-1998 06-05-1996 28-11-1997 25-04-1996 30-07-1997 05-06-1997 12-06-1997 18-08-1997 08-10-1997 13-10-1998 30-03-1999 13-05-1996