



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 16 066 T2 2005.02.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 095 040 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 16 066.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP99/04451

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 931 198.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/01695

(86) PCT-Anmeldetag: 26.06.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 13.01.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.05.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 31.03.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.02.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 413/04

C07D 263/56, A61K 31/42

(30) Unionspriorität:

98112469 06.07.1998 EP

(73) Patentinhaber:

ALTANA Pharma AG, 78467 Konstanz, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

ULRICH, Wolf-Rüdiger, D-78464 Konstanz, DE;
AM SCHLER, Hermann, #, DE; BÄR, Thomas,
D-78479 Reichenau, DE; FLOCKERZI, Dieter,
D-78476 Allensbach, DE; SCHMIDT, Beate,
D-78476 Allensbach, DE; THIBAUT, Ulrich,
D-78464 Konstanz, DE; HATZELMANN, Armin,
D-78467 Konstanz, DE; BOSS, Hildegard, D-78476
Allensbach, DE; BEUME, Rolf, D-78465 Konstanz,
DE; KLEY, Hans-Peter, D-78476 Allensbach, DE;
HÄFNER, Dietrich, D-78464 Konstanz, DE;
MARTIN, Thomas, D-78462 Konstanz, DE

(54) Bezeichnung: NEUE BENZOXAZOLE MIT PDE-HEMMENDER WIRKUNG

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 eingereicht, 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**Anwendungsgebiet der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft neue Benzoxazole, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten eingesetzt werden.

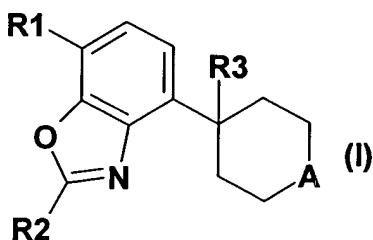
Bekannter technischer Hintergrund

[0002] In der internationalen Patentanmeldung WO 96/11917 werden substituierte Benzoxazole als zyklischnukleotid Phosphodiesterase-Inhibitoren des Typs 4 beschrieben. In der US-Patentschrift 4,405,633 und in der europäischen Patentanmeldung EP-A-127 066 werden substituierte Benzoxazole als Mittel zur Vorbeugung und Behandlung von Asthma vorgeschlagen.

Beschreibung der Erfindung

[0003] Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Benzoxazole, die sich von den vorveröffentlichten Verbindungen durch eine andersartige Substitution unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

[0004] Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I,



worin

R1 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder 1-4(C-Alkoxy-1-4C-alkyl bedeutet,

R3 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Cyano, Ethynyl, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxy carbonyl bedeutet, A für B, -CH(R4)-, >C=O oder >C=N-R5 steht, wobei

B Sauerstoff (-O-), Imino (-NH-), Sulfinyl (-S(O)-), Sulfonyl (-S(O)₂-) oder Carbonylimino (-C(O)NH-) bedeutet und

R4 Hydroxy, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Hydroxyaminocarbonyl (-C(O)NHOH) oder 1-4C-Alkoxyaminocarbonyl bedeutet,

R5 Hydroxy oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0005] 1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl- (5-Methylhexyl-), Netyl-, 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.

[0006] 1-6C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen seien beispielsweise genannt der Hexyloxy-, Isohexyloxy- (4-Methylpentylloxy-), Neohexyloxy- (3,3-Dimethylbutoxy-), Pentyloxy-, Isopentyloxy- (3-Methylbutoxy-), Neopentyloxy- (2,2-Dimethylpropoxy-), Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isoproxy-, Ethoxy- und der Methoxyrest.

[0007] 3-7C-Cycloalkoxy steht für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

[0008] 3-7C-Cycloalkylmethoxy steht für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

[0009] 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.

[0010] 3-7C-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wovon Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl bevorzugt sind.

[0011] 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.

[0012] 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste substituiert ist. Beispielsweise seien der Methoxymethyl-, der Methoxyethylrest und der Butoxyethylrest genannt.

[0013] 1-4C-Alkoxy carbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) und der Ethoxycarbonylrest ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) genannt.

[0014] Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonylreste enthalten neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten Mono- bzw. Di-1-4C-alkylaminoreste. Beispielsweise genannt seien der N-Methyl-, der N,N-Dimethyl-, der N-Ethyl-, der N-Propyl-, der N,N-Diethyl- und der N-Isopropylaminocarbonylrest.

[0015] Als 1-4C-Alkoxyaminocarbonylrest sei beispielsweise der Methoxyaminocarbonylrest (-C(O)NHOCH₃) genannt.

[0016] 1-4C-Alkylcarbonyloxy steht für eine Carbonyloxygruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetoxyrest ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-\text{O}-$) genannt.

[0017] 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, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxasäure, 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.

[0018] 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.

[0019] 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.

[0020] 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 Formle I.

[0021] Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet, R2 1-4C-Alkyl, 3-5C-Cycloalkyl, 3-5C-Cycloalkylmethyl oder 1-2C-Alkoxy-1-2C-alkyl bedeutet, R3 Hydroxy, Cyano, Carboxyl, 1-2C-Alkoxy oder 1-2C-Alkoxy carbonyl bedeutet, A für B, -CH(R4)-, >C=O oder >C=N-R5 steht, wobei

B Sauerstoff (-O-), Sulfinyl (-S(O)-), Sulfonyl (-S(O)₂-) oder Carbonylimino (-C(O)NH-) bedeutet und
R4 Hydroxy, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Aminocarbonyl bedeutet,
R5 Hydroxy oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0022] Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl oder 3-5C-Cycloalkyl bedeutet,
R3 Hydroxy, Cyano oder Methoxy bedeutet,
A für B, -CH(R4)- oder >C=O steht, wobei
B Sauerstoff (-O-) oder Sulfonyl (-S(O)₂-) bedeutet,
R4 Hydroxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Aminocarbonyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0023] Eine Ausgestaltung der besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl oder 3-5C-Cycloalkyl bedeutet,
R3 Hydroxy, Cyano oder Methoxy bedeutet,
A für B oder -CH(R4)- steht, wobei
B Sauerstoff (-O-) oder Sulfonyl (-S(O)₂-) bedeutet,
R4 Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Aminocarbonyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0024] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 Cyano bedeutet
A für B, -CH(R4)- oder >C=O steht, wobei
B Sauerstoff (-O-) bedeutet und
R4 Hydroxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Aminocarbonyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0025] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
R1 Methoxy bedeutet,
R2 Methyl oder Isopropyl bedeutet,
R3 Cyano bedeutet,
A für B, -CH(R4)- oder >C=O steht, wobei
B Sauerstoff (-O-) bedeutet und
R4 Hydroxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Aminocarbonyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0026] Eine Ausgestaltung der besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
R1 Methoxy bedeutet,
R2 Methyl oder Isopropyl bedeutet,
R3 Cyano bedeutet,
A Sauerstoff (-O-) bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0027] Die Verbindungen der Formel I können – wenn A für -CH(R4)- steht – als cis- oder trans-Isomere vorliegen. Die Erfindung umfaßt daher sowohl alle reinen cis- und trans-Isomere als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Bevorzugt sind in diesem Zusammenhang die reinen cis-Isomere.

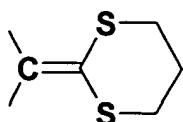
[0028] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze.

[0029] Verbindungen der Formel I, in denen A für -CH(R4)- steht, R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R4 Carboxyl bedeutet, können beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß man entsprechende Verbindungen der Formel I, worin A für -CH(R4)- steht und R4 Alkoxycarbonyl bedeutet, hydrolysiert, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

[0030] Gewünschtenfalls können weitere Verbindungen der Formel I in einer dem Fachmann bekannten Weise durch Derivatisierung (insbesondere der Reste R3 und R4) in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Auf diese Weise sind z. B. auch Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, A für -CH(R4)- steht und R4 Aminocarbonyl, Mono- oder Di-alkylamino-carbonyl, Alkoxyaminocarbonyl oder Hydroxyaminocarbonyl bedeutet, zugänglich.

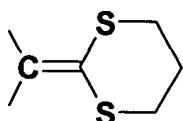
[0031] Die Hydrolyse von Verbindungen der Formel I, worin A für -CH(R4)- steht und R4 Alkoxy carbonyl bedeutet, erfolgt durch Anwendung dem Fachmann bekannter Methoden.

[0032] Verbindungen der Formel I, worin A für -CH(R4)- steht, R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R4 Alkoxy carbonyl darstellt, erhält man beispielsweise durch Solvolyse von entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin A

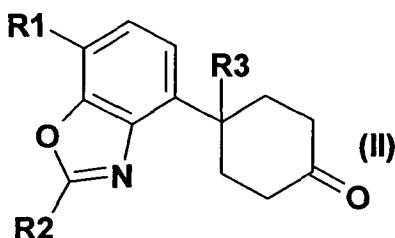


bedeutet. Die Solvolyse wird bevorzugterweise in einem absolutem Alkohol als Lösungsmittel unter sauren Bedingungen in Gegenwart eines Quecksilbersalzes, wie z. B. Quecksilber(II)chlorid, durchgeführt.

[0033] Verbindungen der Formel I, worin A



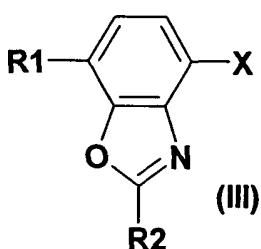
bedeutet und R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, können beispielsweise aus den entsprechenden Verbindungen der Formel II



durch Umsetzung mit 2-Lithium-2-trimethylsilyl-1,3-dithian hergestellt werden.

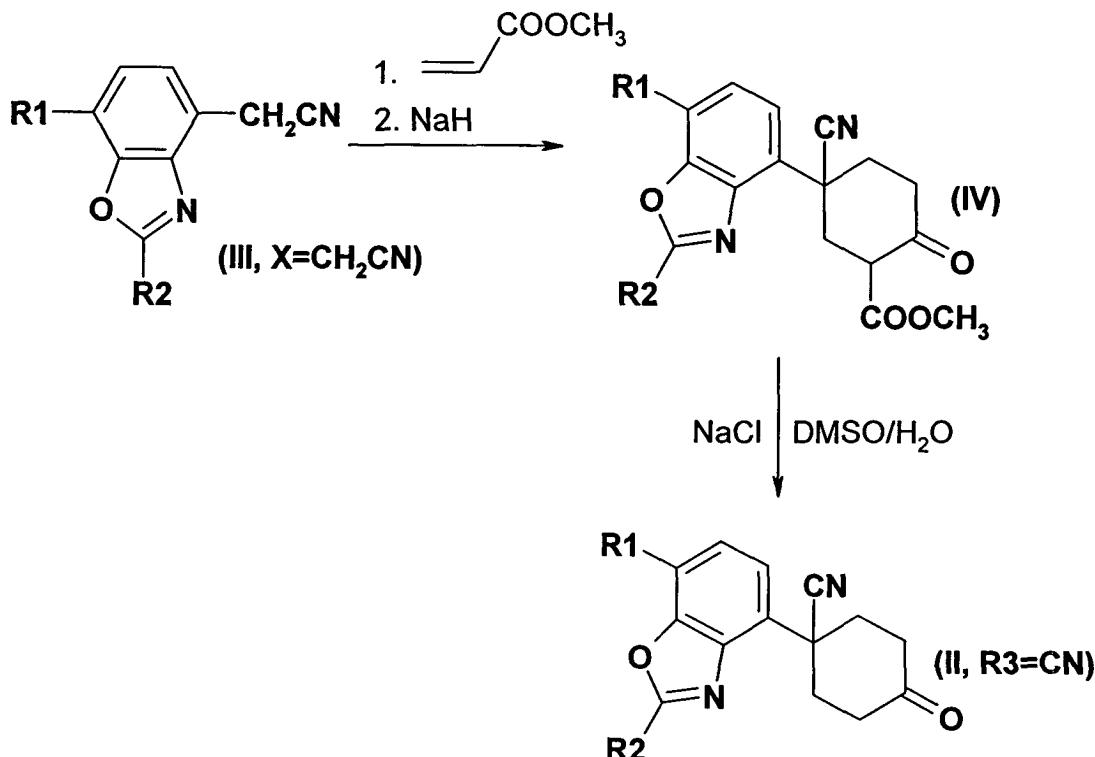
[0034] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. n-Hexan, Diethylether oder Tetrahydrofuran oder Gemischen davon bei tiefen Temperaturen (vorzugsweise -60° bis -100°C) unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

[0035] Verbindungen der Formel II, worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben und R3 Cyano bedeutet, können z. B. durch Anwendung bekannter Methoden ausgehend von entsprechenden Verbindungen der Formel III



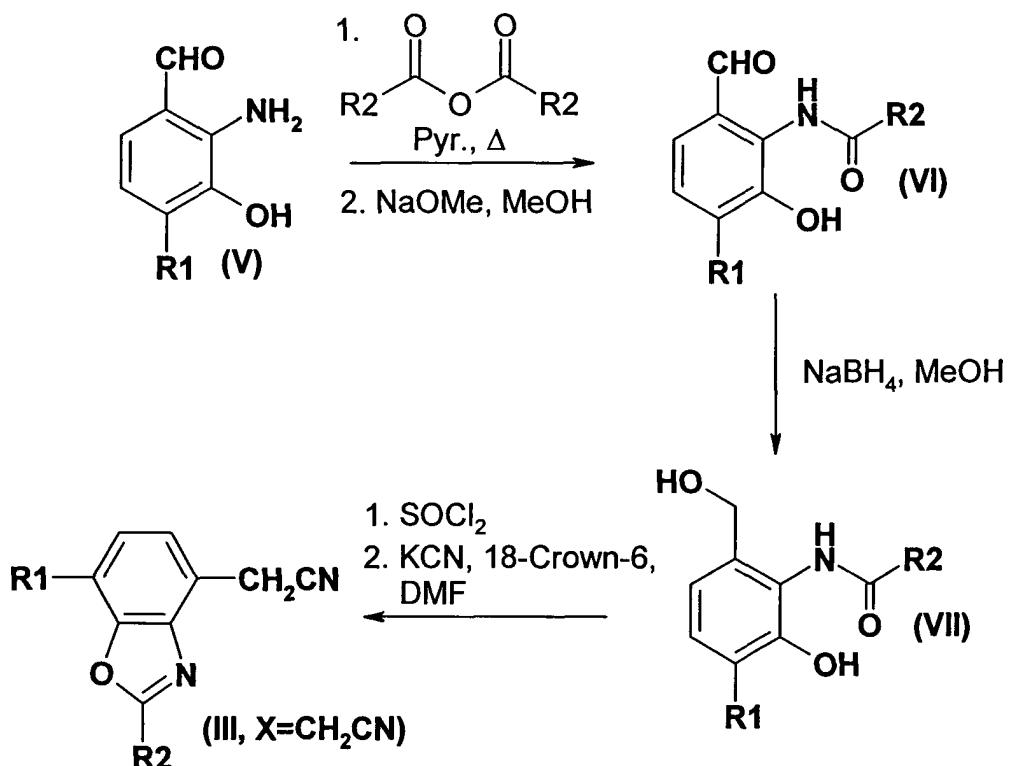
worin X die Gruppe -CH₂CN bedeutet, gemäß dem Reaktionsschema 1 hergestellt werden.

Reaktionsschema 1



[0036] Die Verbindungen der Formel III, worin R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen haben und X die Gruppe -CH₂CN bedeutet, können gemäß dem allgemeinen Reaktionsschema 2 hergestellt werden.

Reaktionsschema 2



[0037] Die Synthese von Verbindungen der Formel III ist beispielhaft unter „Ausgangsverbindungen“ beschrieben. Weitere Verbindungen können in analoger Weise hergestellt werden.

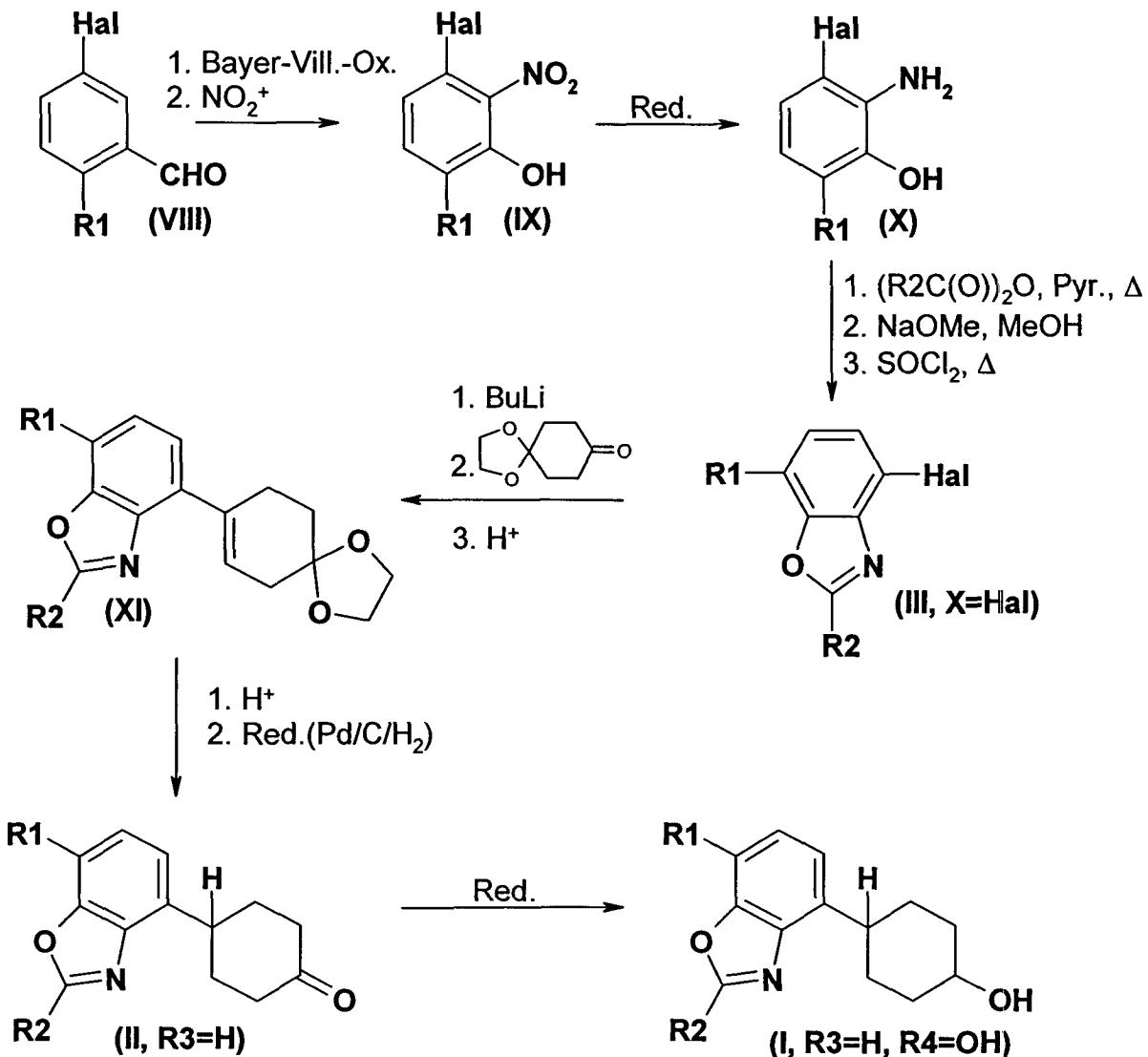
[0038] Der Herstellung von Verbindungen der Formel V ist beispielsweise von M. Grossa, F. Wessely in Mo-

naturschriften Chemie 1966, 97, 1384–1390 beschrieben.

[0039] Verbindungen der Formel I, in denen R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, R3 Wasserstoff oder Cyano darstellt und A für -CH(OH)- steht, können aus entsprechenden Verbindungen der Formel II durch selektive Reduktion der Carbonylgruppe hergestellt werden.

[0040] Die Herstellung der Ketoverbindungen der Formel II, worin R3 Cyano oder Wasserstoff darstellt, ist in den Reaktionsschemata 1 und 3 beschrieben.

Reaktionsschema 3



[0041] Verbindungen der Formel II, worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben und R3 Wasserstoff darstellt, sind beispielsweise durch Addition entsprechender Verbindungen der Formel III, worin X die Bedeutung Lithium hat, an 1,4-Cyclohexandion, anschließende Eliminierung von Wasser und selektive Reduktion der entstandenen Doppelbindung zugänglich. Zweckmäßigerweise wird das 1,4-Cyclohexandion in teilweise geschützter Form, beispielsweise als Monoethylenketal, eingesetzt und die Schutzgruppe nach erfolgter Umsetzung wieder abgespalten (Reaktionsschema 3).

[0042] Verbindungen der Formel III, worin X Lithium bedeutet, sind aus entsprechenden Verbindungen der Formel III, worin X Halogen, insbesondere Brom, bedeutet, durch Metall-Halogen-Austausch zugänglich.

[0043] Die Reduktion der Carbonylgruppe in Verbindungen der Formel II wird in einer dem Fachmann bekannten Weise, vorzugsweise in geeigneten inerten Lösungsmitteln wie 1,2-Dimethoxyethan oder einem Alkohol wie Methanol, mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid, durchgeführt.

[0044] Verbindungen der Formel I, in denen R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, R3 für Cyano, Nitro oder 1-4C-Alkoxy carbonyl und A für Sauerstoff (-O-), Imino (-NH-), Sulfinyl (-S(O)-) oder Sulfonyl (-S(O)₂) steht, können beispielsweise aus Verbindungen der Formel III, in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X für -CH₂CN, -CH₂NO₂ oder -CH₂COOR (R = 1-4C-Alkyl) steht, durch Umsetzung mit geeigneten aktivierten Ethern, Aminen, Sulfinen oder Sulfonen hergestellt werden.

[0045] Die Umsetzungen erfolgen vorzugsweise in wasserfreien inerten Lösungsmitteln wie z. B. THF, DMF, DMSO oder HMPT oder Gemischen hiervon und je nach Reaktivität der eingesetzten Reagenzien bei Temperaturen zwischen -30° und 100°C.

[0046] Nach Deprotonierung der -CH₂CN, -CH₂NO₂ bzw. der -CH₂COOR (R = 1-4C-Alkyl) Gruppe durch eine geeignete Base erfolgt die Ringbildung durch Reaktion mit einem ω, ω' -ständig mit geeigneten Abgangsgruppen versehenen Ether, Amin, Sulfin oder Sulfon. Als geeignete Abgangsgruppen seien Halogen, insbesondere Chlor und Brom und reaktive veresterte Hydroxygruppen (z. B. die Toluolsulfonyloxy-Gruppe) genannt.

[0047] Als geeignet aktivierte Ether (1), Amine (2), Sulfine (3) und Sulfone (4) bieten sich beispielsweise Bis-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)ethyl]ether (1), N-Benzyl-bis[2-(toluol-4-sulfonyloxy)ethyl]amin (2), Bis-[2-(toluol-4-sulfonyloxy)ethyl]sulfin (3) und Bis-(2-chlorethyl)sulfon (4) an. (1) kann nach C. Almensa, A. Moyano, F. Serratos, Tetrahedron 1992, 48 1497-1506, (2) bzw. (3) kann aus den entsprechenden bis-Hydroxyverbindungen N-Benzyl-bis-(2-hydroxyethyl)amin (Mamaew, Schischkin, J. Org. Chem. (USSR), engl. Transl. 1966, 2, 584) bzw. Bis-(2-hydroxyethyl)sulfin (Price, Bullit, J. Org. Chem. 1947, 12, 277) durch Ditosylierung hergestellt werden.

[0048] Die vorübergehend eingeführte Schutzgruppe des Amins (2) kann nach erfolgter Ringbildung wieder abgespalten werden. Das Bis-(2-chlorethyl)sulfon (4) ist kommerziell erhältlich.

[0049] Die Herstellung von Verbindungen der Formel III, in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X für -CH₂COOR steht, kann z. B. durch Hydrolyse und anschließende Veresterung der entsprechenden Verbindungen der Formel III, in denen X für -CH₂CN steht, erfolgen.

[0050] Die Herstellung von Verbindungen der Formel III, in denen X für -CH₂NO₂ steht, ist beispielsweise in J. Organic Chemistry, 1988, 53, 2872-2873 beschrieben.

[0051] Verbindungen der Formel I, in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, R3 für 1-4C-Alkoxy und A für Sauerstoff (-O-) steht, können aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I, in denen R3 für Hydroxy steht, durch Umsetzung mit geeigneten Alkylierungsmitteln gewonnen werden.

[0052] Verbindungen der Formel I, in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, R3 für Hydroxy und A für Sauerstoff (-O-) steht, können beispielsweise aus Verbindungen der Formel III, in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X Lithium bedeutet, durch Umsetzung mit Tetrahydropyran-4-on erhalten werden.

[0053] Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, A für >C=N-R5 und R5 für Hydroxy steht, können durch Umsetzung der entsprechenden Verbindungen der Formel II mit Hydroxylamin erhalten werden.

[0054] Durch weitere dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannten Derivatisierungen dieser Oxim-Verbindungen sind auch jene Verbindungen der Formel I, in denen A für Carbonylimino (durch Beckmann-Umlagerung der entsprechenden Oxim-Verbindungen) oder in denen A für >C=N-R5 und R5 für 1-4C-Alkylcarbonyloxy (durch Acylierung der entsprechenden Oxim-Verbindungen) steht, zugänglich.

[0055] Dem Fachmann ist 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.

[0056] 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.

[0057] Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. einem Keton, wie Aceton, Methylethyketon 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 Alkalisierung 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.

[0058] 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.

[0059] Die Abkürzung h steht für Stunde(n), Min. für Minute(n), RT für Raumtemperatur, Schmp. für Schmelzpunkt, DMSO für Dimethylsulfoxid, DMF für Dimethylformamid, THF für Tetrahydrofuran, HMPT für Hexamethylphosphorsäuretriamid, LDA für Lithiumdiisopropylamid und DC für Dünnschichtchromatographie.

Beispiele

Endprodukte

1. 4a-Cyano-4e-(2-methyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)tetrahydropyran

[0060] 500 mg (2,47 mmol) 2-Methyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl-acetonitril (Ausgangsverbindung A3) werden in 25 ml absolutem THF bei RT gelöst. Anschließend werden 7 ml HMPT zugegeben und die Lösung wird unter Schutzgasatmosphäre auf -30°C gekühlt. Frisch hergestelltes LDA (0,86 ml Diisopropylamin und 4,18 ml einer 1,6 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan) in 5 ml absolutem THF werden dann langsam der Reaktionslösung über einen mit Trockeneis gekühlten Tropftrichter zugetropft. Die Mischung wird weitere 30 Min. bei -30°C gerührt. Nach leichtem Erwärmen der Reaktionslösung auf -20°C wird eine Lösung aus Bis[2-(toluol-4-sulfonyloxy)ethyl]ether (1,55 g, 3,73 mmol) [Lit. C. Almena, A. Moyano, F. Serratosa, Tetrahedron 1992, 48, 1497-1506] in 5 ml absolutem THF unter Stickstoffgegenstrom in die Reaktionslösung langsam eingespritzt (→ tief-rote Färbung der Reaktionslösung). Anschließend wird die Reaktionslösung langsam auf ca. 0°C erwärmt und mittels Dünnschichtchromatographie das Reaktionsende überprüft. Die Reaktionslösung wird auf eine halbkonzentrierte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und 5 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Petroleumether/Ethylacetat; 8 : 2). Nach Umkristallisieren aus Petroleumether/Ethylacetat erhält man die Titelverbindung als farblose Kristalle (130 mg). DC (Kieselgel, Petroleumether/Ethylacetat, 6 : 4); R_f = 0,40, Schmp. 72°C.

2. 4a-Cyano-4e-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)-tetrahydropyran

[0061] 550 mg (2,39 mmol) 2-Isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl-acetonitril (Ausgangsverbindung A6) werden in 25 ml absolutem THF bei RT gelöst. Anschließend werden 7 ml HMPT zugegeben und die Lösung wird unter Schutzgasatmosphäre auf -30°C gekühlt. Frisch hergestelltes LDA (0,83 ml Diisopropylamin und 4,05 ml einer 1,6 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan) in 5 ml absolutes THF werden dann langsam der Reaktionslösung über einen mit Trockeneis gekühlten Tropftrichter zugetropft. Die Mischung wird weitere 30 Min. bei -30°C gerührt. Nach leichtem Erwärmen der Reaktionslösung auf -20°C wird eine Lösung aus Bis[2-(toluol-4-sulfonyloxy)ethyl]ether (1,50 g, 3,61 mmol) [Lit. C. Almena, A. Moyano, F. Serratosa, Tetrahedron 1992, 48, 1497-1506] in 5 ml absolutem THF unter Stickstoffgegenstrom in die Reaktionslösung langsam eingespritzt (→ tief-rote Färbung der Reaktionslösung). Anschließend wird die Reaktionslösung langsam auf ca. 0°C erwärmt und mittels Dünnschichtchromatographie das Reaktionsende überprüft. Die Reaktionslösung wird auf eine halbkonzentrierte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und 5 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Petroleumether/Ethylacetat; durch Chromatographie an Kieselgel (Petroleumether/Ethylacetat; 9 : 1). Nach Umkristallisieren aus Petroleumether/Ethylacetat erhält man die Titelverbindung als farblose Kristalle (220 mg). DC (Kieselgel, Petroleumether/Ethylacetat, 7 : 3); R_f =

0,39, Schmp. 156,5°C.

3. 4-Cyano-4-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)cyclohexanon

[0062] 0,69 g (1,86 mmol) 5-Cyano-5-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)-2-oxocyclohexan carbonsäuremethylester (Ausgangsverbindung A8) löst man in 16 ml DMSO, gibt eine Lösung von 0,73 g NaCl in 2 ml dest. Wasser zu und röhrt bei 140°C für 8,5 h. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung verdünnt man mit 80 ml dest. Wasser und extrahiert mit Essigsäureethylester, trennt die organische Phase ab, trocknet über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Nach Chromatographie erhält man die Titelverbindung (0,45 g) als farblosen Feststoff. DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (7 : 3), R_f = 0,56, Schmp. 118°C.

4. cis-4-Cyano-4-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)cyclohexan-1-ol

[0063] Natriumborhydrid (0,15 g, 4,0 mmol) wird unter Rühren bei RT in eine Lösung aus der nach Vorschrift 3 hergestellten Verbindung (0,5 g, 1,6 mmol) in absolutem Methanol (37 ml) eingetragen. Die Suspension wird 2 h bei RT gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch so lange mit 1 N Salzsäure versetzt, bis ein pH-Wert von 3 erreicht ist. Zur Reaktionslösung gibt man destilliertes Wasser (75 ml) und extrahiert mit Essigsäureethylester (60 ml, 3 mal). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie erhält man die Titelverbindung (0,5 g) als farblose Kristalle. DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (6 : 4), R_f = 0,17, Schmp. 116,5°C.

5. cis-4-Cyano-4-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)cyclohexan-1-carbonsäuremethylester

[0064] Die nach Vorschrift A9 hergestellte Dithian-Verbindung (1,7 g, 4,1 mmol) wird zusammen mit Quecksilber(II)chlorid (4,6 g, 16,9 mmol) in absolutem Methanol (78 ml) gelöst und mit Perchlorsäure (70%ig, 3,8 ml) versetzt. Es wird ca. 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur abgesaugt. Das Filtrat wird mit Essigsäureethylester (100 ml) verdünnt und mit halbkonzentrierter NaHCO_3 -Lösung (100 ml) gewaschen. Man extrahiert weiter mit Na_2SO_3 -Lösung (40%ig, 100 ml), trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und engt die vereinigten organischen Phasen im Vakuum ein. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie und liefert die Titelverbindung (0,59 g) als farblosen Feststoff. DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (7 : 3), R_f = 0,51, Schmp. 83°C.

6. cis-4-Cyano-4-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)cyclohexan-1-carbonsäure

[0065] Die nach Vorschrift 5 hergestellte cis-Carbonsäuremethylester-Verbindung (0,49 g, 1,37 mmol) wird in einem Gemisch aus Methanol (21 ml) und Ethanol (14 ml) gelöst und bei RT unter Rühren mit einer wäßrigen KOH-Lösung (0,63 g KOH in 7 ml Wasser) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum nahezu vollständig eingeengt. Der Rückstand wird in 1 N Salzsäure (20 ml) aufgenommen und mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert (3 mal). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,4 g) als farblose Kristalle. DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (6 : 4), R_f = 0,10, Schmp. 217,5°C.

7. cis-4-Cyano-4-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)cyclohexan-1-carbonsäureamid

[0066] Die nach Vorschrift 6 hergestellte cis-Carbonsäure-Verbindung (0,4 g, 1,17 mmol) wird in Thionylchlorid (5,2 ml) gelöst und 1 h unter Rückfluß geröhrt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2 mal). Der erhaltene Rückstand wird in absolutem Toluol (10 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird 10 Min. lang trockenes Ammoniak-Gas durch die Lösung geleitet, dann Diethylether (10 ml) zugesetzt. Der entstandene farblose Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether (10 ml) nachgewaschen. Man erhält die Titelverbindung (0,31 g) als farblose Kristalle. DC, Kieselgel (Glasplatten), Dichlormethan/Methanol (9 : 1), R_f = 0,55, Schmp. 228°C.

Ausgangsverbindungen

A1. 2-Acetamido-3-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd

[0067] 2-Amino-3-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (20,0 g, 0,12 mol) [M. Grossa, F. Wessely Monatsh. Chem. 1966, 97, 1384–1390] wird in einer Mischung aus Pyridin (250 ml) und Essigsäureanhydrid (250 ml) bei

RT gelöst. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt und während 1,5 h gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf eine Mischung aus Eis und halbkonzentrierter wäßriger NaCl-Lösung (1 : 1) gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert (5 mal), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die Titelverbindung wird nach Kieselgelchromatographie [Petrolether/Essigsäureethylester (7 : 3)] als schwach gelber Feststoff erhalten (12,5 g). DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essig-säureethylester (7 : 3), R_f = 0,23.

A2. 2-Acetamido-3-hydroxy-4-methoxy-benzylalkohol

[0068] Zu einer Lösung von 2-Acetamido-3-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (3,0 g, 14,34 mmol) [M. Grossa, F. Wessely Monatsh. Chem. 1966, 97, 1384–1390] in Methanol (80 ml) wird NaBH₄ (550 mg, 14,53 mmol) langsam zugegeben. Die Suspension wird nach 10 minütigem Rühren auf eine 0,1 N wäßrige HCl-Lösung (50 ml) gegossen und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 mal) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet über MgSO₄, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird mittels Chromatographie mit reinem Essigsäureethylester gereinigt und liefert die Titelverbindung als farbloser Feststoff (2,2 g). DC, Kieselgel (Glasplatten), Essigsäureethylester, R_f = 0,19.

A3. 2-Methyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl-acetonitril

[0069] Zu einer Suspension aus 2-Acetamido-3-hydroxy-4-methoxy-benzylalkohol (2,5 g, 12,0 mmol) und wasserfreiem CH₂Cl₂ (30 ml) wird Thionylchlorid (40 ml) unter Rühren bei 0°C langsam zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt ist wird 1 h gerührt und dann weitere 1,5 h bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und anschließend mit Toluol (3 mal) koevaporiert. Der erhaltene Rückstand wird in einem Gemisch aus Toluol und DMF (8 : 1, 45 ml) gelöst und zu einer Lösung von KCN (1,0 g, 15,4 mmol) in 18-Krone-6 (4,07 g, 15,4 mmol) und absolutem DMF (55 ml) getropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und dann in eine halbkonzentrierte wäßrige NaCl-Lösung gegossen, mit Essigsäureethylester (5 mal) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule filtriert [Petrolether/Essigsäureethylester (6 : 4)]. Man erhält die Titelverbindung als farblose Kristalle (1,28 g). DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (6 : 4), R_f = 0,32.

A4. 2-Isopropylamido-3-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd

[0070] 2-Amino-3-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (3,0 g, 17,95 mmol) wird in einer Mischung aus Pyridin (50 ml) und Isobuttersäureanhydrid (50 ml) bei RT gelöst. Die Lösung wird bei 100°C für 1,5 h gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf eine Mischung aus Eis und halbkonzentrierter wäßriger NaCl-Lösung (1 : 1) gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert (5 mal), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene 2-Isopropylamido-3-isopropylcarbonyloxy-4-methoxy-benzaldehyd wird in absolutem Methanol gelöst (80 ml) und mit Natriummethanolat (14,6 ml einer 5,5 molaren Lösung in absolutem Methanol) 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird dann auf eine halbkonzentrierte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert (5 mal), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die Titelverbindung wird nach Kieselgelchromatographie [Petrolether/Essigsäureethylester (7 : 3)] als schwach gelber Feststoff erhalten (920 mg). DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (7 : 3), R_f = 0,39.

A5. 2-Isopropylamido-3-hydroxy-4-methoxy-benzylalkohol

[0071] Zu einer Lösung von 2-Isopropylamido-3-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (900 mg, 3,79 mmol) in Methanol (25 ml) wird NaBH₄ (145 mg, 3,83 mmol) langsam zugegeben. Die Suspension wird nach 10 minütigem Rühren auf eine 0,1 N wäßrige HCl-Lösung (20 ml) gegossen und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 mal) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet über MgSO₄, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird mittels Chromatographie mit Petrolether/Essigsäureethylester (6 : 4) gereinigt. Man erhält die Titelverbindung als farbloser Feststoff (820 mg). DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (6 : 4), R_f = 0,30.

A6. 2-Isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl-acetonitril

[0072] Zu einer Suspension aus 2-Isopropylamido-3-hydroxy-4-methoxy-benzylalkohol (800 mg, 3,34 mmol) und wasserfreiem CH₂Cl₂ (9 ml) wird Thionylchlorid (12 ml) unter Rühren bei 0°C langsam zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt ist wird 1 h Berührt und dann weitere 2 h bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und anschließend mit Toluol (3 mal) koevaporiert. Der erhaltene

Rückstand wird in DMF (15 ml) gelöst und zu einer Lösung von KCN (282 mg, 4,34 mmol) in 18-Krone-6 (1,15 g, 4,34 mmol) und absolutem DMF (15 ml) getropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und dann in eine halbkonzentrierte wäßrige NaCl-Lösung gegossen, mit Essigsäureethylester (5 mal) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule filtriert [Petrolether/-Essigsäureethylester (7 : 3)]. Man erhält die Titelverbindung als farblose Kristalle (550 mg). DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (7 : 3), R_f = 0,50.

A7. 4-Cyano-4-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)heptan-1,7-dicarbonsäuremethylester

[0073] Eine Lösung von 0,65 g (2,82 mmol) 2-Isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl-acetonitril und 0,13 ml Triton B in 17 ml absolutem Tetrahydrofuran wird für 10 Min. auf 65°C erwärmt und anschließend werden bei 45°C 2,45 ml (31,4 mmol) Acrylsäuremethylester zugetropft. Die Lösung wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 30 ml Essigsäureethylester aufgenommen und mit halbgesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie ergibt die Titelverbindung (0,75 g) als farbloses Öl. DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (8 : 2), R_f = 0,54.

A8. 5-Cyano-5-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)-2-oxocyclohexancarbonsäuremethylester

[0074] Zu einer Lösung von 0,75 g (1,86 mmol) der nach Vorschrift A7 hergestellten Verbindung in 18 ml 1,2-Dimethoxyethan gibt man 0,21 g (5,20 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Paraffin) und röhrt 2 h unter Rückfluß. Anschließend lässt man auf RT abkühlen, gibt 2 ml Methanol und dann 5 ml 1 N Salzsäure zu, versetzt dann mit 50 ml destilliertem Wasser und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Durch Säulenchromatographie erhält man die Titelverbindung (0,69 g) als farblose Kristalle. DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (8 : 2), R_f = 0,46, Schmp. 150°C.

A9. 1-(2-isoaropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)-4-[1,3]dithian-2-yliden-cyclohexancarbonitril

[0075] 2-Trimethylsilyl-1,3-dithian (2,1 ml, 11,01 mmol) wird in absolutem THF (56 ml) gelöst und unter Rühren auf -70°C abgekühlt. Anschließend wird unter Stickstoffatmosphäre mittels Glasspritze eine Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (6,9 ml, 11,1 mmol, einer 1,6 molaren Lösung) langsam zugetropft und weitere 30 Min. bei -45°C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -70°C wird eine Lösung von 4-Cyano-4-(2-isopropyl-7-methoxybenzoxazol-4-yl)cyclohexanon (1,5 g, 4,80 mmol, Verbindung 3) in absolutem THF (33 ml) langsam zugetropft. Es wird 1 h bei -70°C gerührt, anschließend langsam (ca. 2 h) auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester (80 ml) verdünnt und mit 0,1 N Salzsäure (80 ml) extrahiert (2 mal). Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie ergibt die Titelverbindung (1,34 g) als farblosen Feststoff. DC, Kieselgel (Glasplatten), Petrolether/Essigsäureethylester (85 : 15), R_f = 0,6.

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0076] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zykisch-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. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden 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.

[0077] 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 erythematodes, 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 Fehlreaktionen 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 können, wie beispielsweise erktile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen. Des Weiteren können die erfundungsgemäßen 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.

[0078] 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 erfundungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

[0079] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfundungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

[0080] Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

[0081] Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfundungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

[0082] 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 und/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 erfundungsgemäße 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.

[0083] Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfundungsgemäßen 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.

[0084] 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.

[0085] Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfundungsgemäßen Ver-

bindungen 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.

[0086] 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.

[0087] 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

[0088] 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)].

[0089] 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 PDE4 hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen 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. (Glembycz 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-Aktivität

Methodik

[0090] Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedebergs 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.

[0091] 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

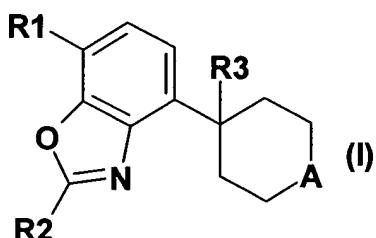
der Beispiele entsprechen.

Tabelle A
Hemmung der PDE4-Aktivität

| Verbindung | -log IC ₅₀ |
|------------|-----------------------|
| 1 | 6,87 |
| 2 | 7,86 |
| 3 | 6,96 |
| 4 | 7,77 |
| 5 | 6,46 |
| 6 | 7,69 |
| 7 | 7,65 |

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R1 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl bedeutet,

R3 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Cyano, Ethinyl, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxy carbonyl bedeutet,

A für B, -CH(R4)-, >C=O oder >C=N-R5 steht, wobei

B Sauerstoff (-O-), Imino (-NH-), Sulfinyl (-S(O)-), Sulfonyl (-S(O)₂-) oder Carbonylimino (-C(O)NH-) bedeutet und

R4 Hydroxy, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Hydroxyaminocarbonyl (-C(O)NHOH) oder 1-4C-Alkoxyaminocarbonyl bedeutet,

R5 Hydroxy oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

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

R2 1-4C-Alkyl, 3-5C-Cycloalkyl, 3-5C-Cycloalkylmethyl oder 1-2C-Alkoxy-1-2C-alkyl bedeutet,

R3 Hydroxy, Cyano, Carboxyl, 1-2C-Alkoxy oder 1-2C-Alkoxy carbonyl bedeutet,

A für B, -CH(R4)-, >C=O oder >C=N-R5 steht, wobei

B Sauerstoff (-O-), Sulfinyl (-S(O)-), Sulfonyl (-S(O)₂-) oder Carbonylimino (-C(O)NH-) bedeutet und

R4 Hydroxy, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl oder Aminocarbonyl bedeutet,

R5 Hydroxy oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl oder 3-5C-Cycloalkyl bedeutet,

R3 Hydroxy, Cyano oder Methoxy bedeutet,

A für B, -CH(R4)- oder >C=O steht, wobei

B Sauerstoff (-O-) oder Sulfonyl (-S(O)₂-) bedeutet, R4 Hydroxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Aminocarbo-

nyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 Cyano bedeutet
A für B, -CH(R4)- oder >C=O steht, wobei
B Sauerstoff (-O-) bedeutet und
R4 Hydroxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Aminocarbonyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
R1 Methoxy bedeutet,
R2 Methyl oder Isopropyl bedeutet,
R3 Cyano bedeutet,
A für B, -CH(R4)- oder >C=O steht, wobei
B Sauerstoff (-O-) bedeutet und
R4 Hydroxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Aminocarbonyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
R1 Methoxy bedeutet,
R2 Methyl oder Isopropyl bedeutet,
R3 Cyano bedeutet,
A Sauerstoff (-O-) bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

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

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

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

Es folgt kein Blatt Zeichnungen