



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 07 056 T2 2005.11.10**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 261 605 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 07 056.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/00507**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 904 113.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/058896**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.12.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **10.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.11.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 413/12**

A61K 31/423, A61P 29/00

(30) Unionspriorität:

0003256 11.02.2000 GB

(73) Patentinhaber:

Darwin Discovery Ltd., Slough, Berkshire, GB

(74) Vertreter:

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

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

DYKE, Hazel Joan, Flex Meadow, Essex CM19 5TR, GB; FINDLAY, Alan Haughan, Great Abington, Cambridge CB1 6GS, GB; LOWE, Christopher, Great Abington, Cambridge CB1 6GS, GB; BUCKLEY, George Martin, Great Abington, Cambridge CB1 6GS, GB; DAVENPORT, Richard John, Great Abington, Cambridge CB1 6GS, GB; SHARPE, Andrew, Great Abington, Cambridge CB1 6GS, GB; KENDALL, Hannah Jayne, Great Abington, Cambridge CB1 6GS, GB; SABIN, Verity Margaret, Great Abington, Cambridge CB1 6GS, GB; MONTANA, John Gary, Milton Road, Cambridge CB4 0GZ, GB; PICKEN, Catherine Louise, Macclesfield, Cheshire SK10 1AQ, GB

(54) Bezeichnung: **BENZOAZOLDERIVATE ALS TNF UND PDE IV INHIBITOREN**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

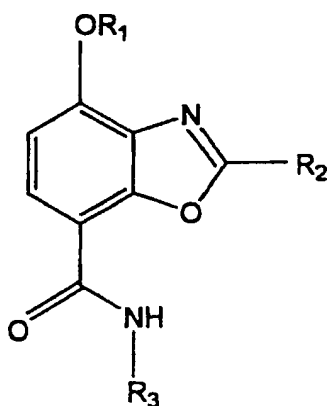
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen und deren Formulierung und Verwendung als Pharmazeutika.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Wirkungsweisen von Phosphodiesterasen und auch Tumornekrose-Faktoren (TNF) und die therapeutischen Nützlichkeit von Hemmern derselben sind in der WO-A-97/44063 und im US-Patent Nr. 5804588 beschrieben, deren Inhalt hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird. Die WO-A-98/22460 und die US-Patentanmeldung Nr. 09/422,473, die am 17. November 1997 eingereicht wurde, offenbaren Benzoxazole, die ebenfalls eine derartige Aktivität aufweisen.

Zusammenfassung der Erfindung

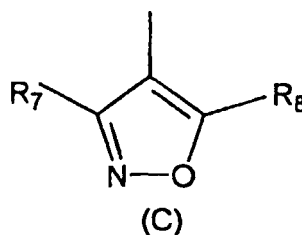
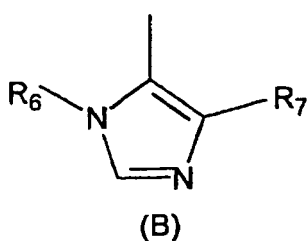
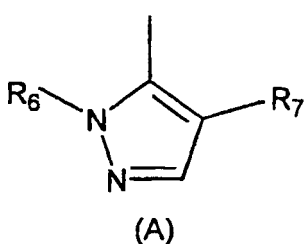
[0003] Diese Erfindung stellt neue Verbindungen mit therapeutischer Nützlichkeit insbesondere für die Behandlung von Krankheitszuständen bereit, die mit Proteinen verbunden sind, welche die zelluläre Aktivität vermitteln, z.B. durch Hemmen von TNF und/oder PDE IV. Gemäß der Erfindung weisen die Verbindungen die Formel (i) auf:



in der R₁ für C₁₋₃-Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiert ist;

R₂ für C₁₋₆-Alkyl, Cycloalkyl oder NR₄R₅ steht;

R₃ eine Pyrazol-, Imidazol- oder Isoxazolgruppe der Teilformel (A), (B) oder (C) ist



NR₄R₅ ein stickstoffhaltiger heterocyclischer Ring, wie Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin oder Azetidin, ist;

R₆ für C₁₋₃-Alkyl steht; und

R₇ und R₈, die gleich oder verschieden sind, jeweils C₁₋₃-Alkyl, Halogen, CF₃ oder CN darstellen; oder sind ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

[0004] Zusammenfassend stellen die Verbindungen der Erfindung eine Auswahl innerhalb des Bereichs der WO-A-98/22460 dar. Die neuen Verbindungen weisen einen überlegenen pK und deshalb eine erhöhte Bioverfügbarkeit auf.

[0005] Diese Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Vermittlung oder Hemmung der enzymatischen Aktivität oder katalytischen Aktivität von PDE IV in einem Säuger, der dies benötigt, und zur Hemmung der Produktion von TNF in einen Säuger, der dies benötigt, bereit, welches die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (i) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben an den Säuger umfasst.

Beschreibung der Erfindung

[0006] Der Ausdruck "C₁₋₆-Alkyl" bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-Einheit mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einschließlich beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen. Der Ausdruck "C₁₋₃-Alkyl" bedeutet Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl.

[0007] Eine Gruppe von Verbindungen der Erfindung weist die Formel (i) auf, in der R₁ für CH₃ oder CHF₂ steht.

[0008] Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Erfindung weist die Formel (i) auf, in der R₂ Ethyl, Cyclopropyl oder NR₄R₅ ist.

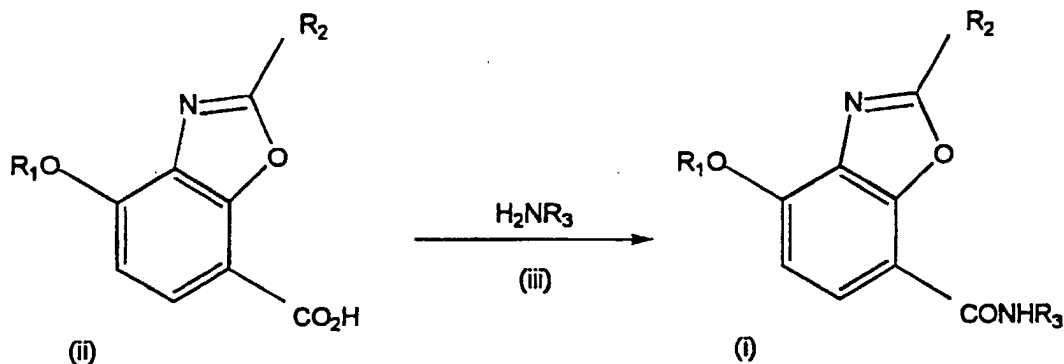
[0009] In einer speziellen Gruppe von Verbindungen der Erfindung ist R₃ eine Pyrazolgruppe, in der R₆ insbesondere CH₃ oder C₂H₅ ist und R₇ insbesondere CN, Cl, CH₃, C₂H₅, Br oder CF₃ ist. Besonders bevorzugt wird es, wenn R₆ insbesondere CH₃ ist und R₇ speziell CN, CH₃ oder CF₃ ist.

[0010] R₃ ist in einer weiteren Gruppe von Verbindungen der Formel (i) eine Imidazolgruppe, in der R₆ insbesondere CH₃ oder C₂H₅ ist und R₇ insbesondere CN oder CH₃ ist.

[0011] Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Erfindung sind solche, in denen R₃ eine Isoxazolgruppe ist, in der R₇ insbesondere CH₃, CF₃, C₂H₅ oder CN ist und R₈ insbesondere CH₃, CF₃, C₂H₅ oder CN ist. Besonders bevorzugt wird es, wenn R₇ insbesondere CH₃, CF₃ oder CN ist und R₈ speziell CH₃, CF₃ oder CN ist.

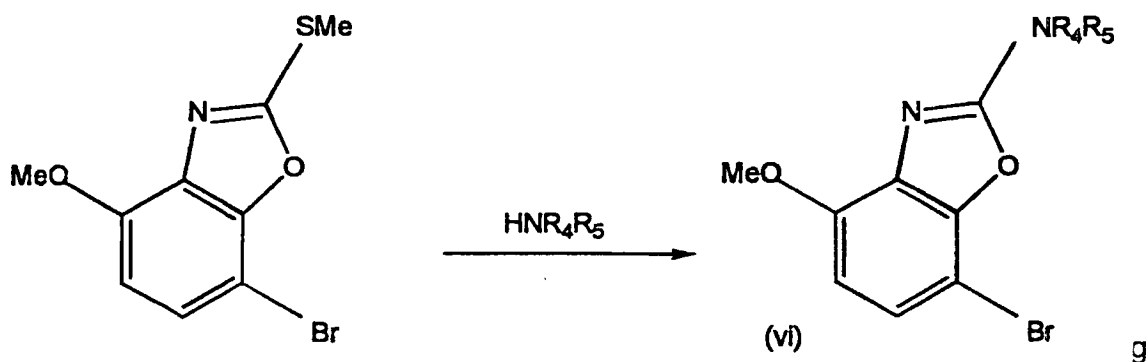
[0012] Gewisse Verbindungen der Formel (i), die eine basische Gruppe enthalten, bilden Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze umfassen pharmazeutisch annehmbare anorganische Salze, wie das Sulfat, Nitrat, Phosphat, Borat, Hydrochlorid und Hydrobromid, und pharmazeutisch annehmbare organische Säureadditionssalze, wie Acetat, Tartrat, Maleat, Citrat, Succinat, Benzoat, Ascorbat, Methansulfat, α-Ketoglutarat, α-Glycerophosphat und Glucose-1-phosphat. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (i) werden unter Verwendung herkömmlicher Verfahren hergestellt.

[0013] Verbindungen der Erfindung können aus geeigneten Carbonsäuren (ii) und Aminen (iii) hergestellt werden, wie in der WO-A-98/22460 beschrieben.

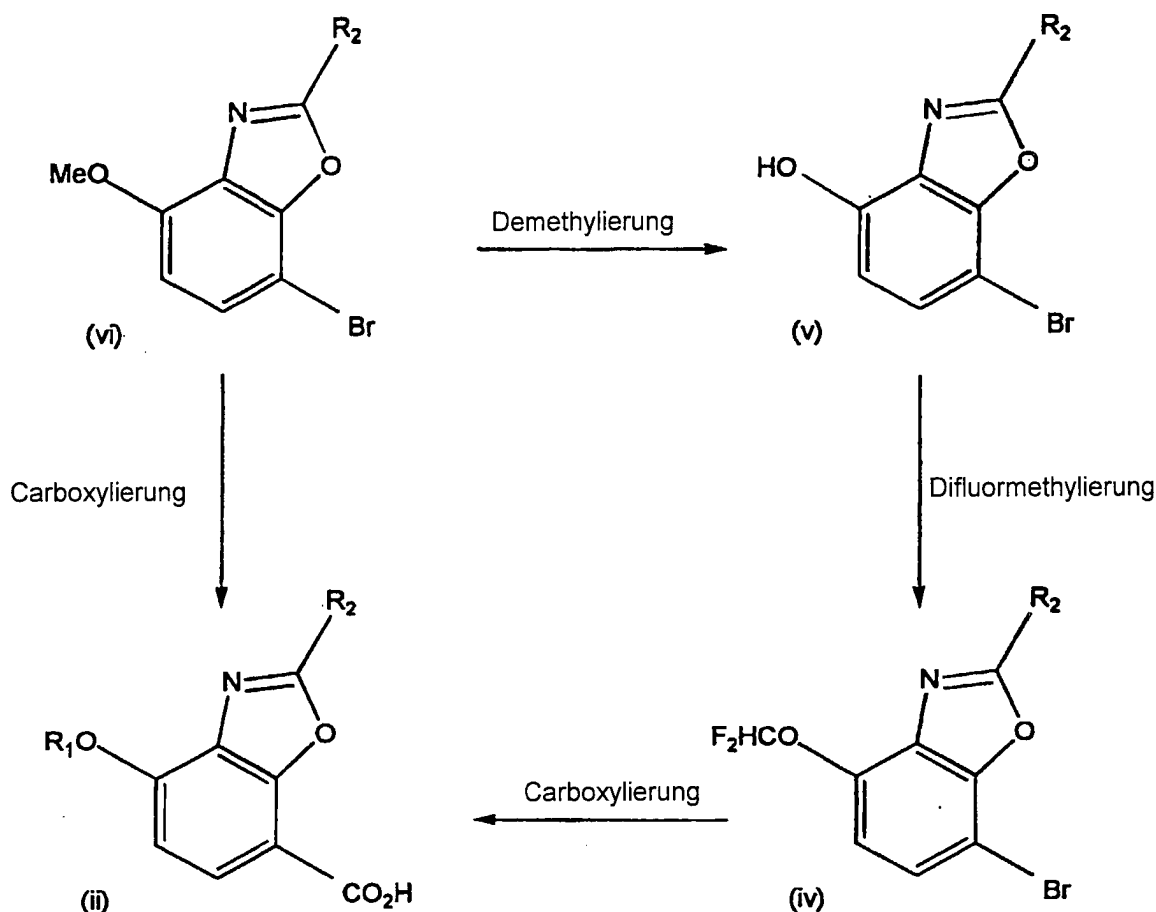


[0014] Carbonsäuren der Formel (ii) werden unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Standardbedingungen hergestellt, wie der Carboxylierung von Bromiden der Formel (iv) oder (vi) unter Verwendung von Kohlenmonoxid-Gas und einem Organopalladium-Katalysator. Amine der Formel (iii) sind entweder im Handel erhältlich, früher beschriebene Verbindungen oder werden unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Standardbedingungen hergestellt.

[0015] Bromide der Formel (vi) sind entweder früher beschrieben worden oder werden unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Standardbedingungen hergestellt. Beispielsweise werden Verbindungen der Formel (vi), in der R₁ Methyl darstellt und R₂ NR₄R₅ darstellt, bequem aus 4-Methoxy-2-sulfanylmethylbenzooxazol durch Verdrängung der 2-Methylsulfanylgruppe beim Erwärmen mit dem geeigneten Amin HNR₄R₅ hergestellt.



aus Zwischenprodukten hergestellt werden, in denen R_1 Methyl darstellt, gefolgt von einer Difluormethylierung. Die Demethylierung von Verbindungen der Formel (vi) kann unter dem Fachmann bekannten Standardbedingungen durchgeführt werden, beispielsweise durch Verwendung von Ethanthiol und Natriumhydrid in Dimethylformamid bei erhöhter Temperatur oder mit Bortribromid in Dichlormethan. Die Difluormethylierung des Phenols (v) kann unter allen dem Fachmann bekannten geeigneten Bedingungen erzielt werden, z.B. mittels Durchleiten von Chlordifluormethan-Gas durch eine Lösung des geeigneten Phenols in einer Mischung von wässrigem Natriumhydroxid und Dioxan bei erhöhter Temperatur, um Verbindungen der Formel (iv) zu ergeben.



[0016] Die Erfindung umfasst die Verhütung und Behandlung von TNF-vermittelter Krankheit oder TNF-vermittelten Krankheitszuständen, womit irgendwelche und alle Krankheitszustände gemeint sind, in denen TNF eine Rolle spielt, entweder durch Produktion von TNF selbst oder dadurch, dass TNF bewirkt, dass ein anderes Cytokin freigesetzt wird, wie beispielsweise, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, IL-1 oder IL-6. Ein Krankheitszustand, in dem beispielsweise IL-1 eine Hauptkomponente ist und dessen Produktion oder Wirkung als Antwort auf TNF verschlimmert oder sezerniert wird, würde deshalb als Krankheitszustand angesehen, der durch TNF vermittelt wird. Da TNF- β (auch als Lymphotoxin bekannt) eine enge strukturelle Homologie zu TNF- α (auch als Cachectin bekannt) aufweist und da jedes ähnliche biologische Antworten induziert und an den gleichen zellulären Rezeptor bindet, werden sowohl TNF- α als auch TNF- β durch Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehemmt und werden demgemäß hierin kollektiv als "TNF" bezeichnet, falls nicht speziell

anders beschrieben.

[0017] PDE IV-Hemmer sind bei der Behandlung einer Vielfalt von allergischen und entzündlichen Krankheiten nützlich, einschließlich Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, atopischen Ekzems, Urtikaria, allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, Frühjahrsconjunktivitis, Entzündung des Auges, allergischer Reaktionen im Auge, eosinophilen Granuloms, Psoriasis, Morbus Bechet, Lupus erythematoses, Henoch-Schönlein-Nephritis, Gelenkentzündung, Arthritis, rheumatoider Arthritis und anderer arthritischer Zustände, wie rheumatoider Spondylitis und Osteoarthritis, septischen Schocks, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Reperfusionverletzung des Myokards und Gehirns, chronischer Glomerulonephritis, endotoxischen Schocks und Schocklunge. Zusätzlich sind PDE IV-Hemmer bei der Behandlung von Diabetes insipidus und Bedingungen nützlich, die mit zerebraler metabolischer Hemmung verbunden sind, wie zerebraler Senilität, seniler Demenz (Alzheimer-Krankheit), Gedächtnisstörung, die mit Parkinson-Krankheit in Verbindung steht, Depression und Multiinfarkt-Demenz. PDE IV-Hemmer sind auch bei Zuständen nützlich, die durch eine Neuroschutzaktivität verbessert werden, wie Herzstillstand, Schlaganfall und Claudicatio intermittens. Zusätzlich könnten PDE IV-Hemmer eine Nützlichkeit als Magenschutzmittel aufweisen. Eine spezielle Ausführungsform der therapeutischen Verfahren der vorliegenden Erfindung ist die Behandlung von Asthma.

[0018] Die Viren, die hierin zur Behandlung in Betracht gezogen werden, sind diejenigen, die TNF als Ergebnis einer Infektion produzieren, oder diejenigen, die direkt oder indirekt gegenüber einer Hemmung durch die TNF-Hemmer der Formel (i) empfindlich sind, wie durch verringerte Replikation. Derartige Viren umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, HIV-1, HIV-2 und HIV-3, Cytomegalovirus (CMV), Influenza, Adenovirus und die Herpes-Gruppe von Viren, wie, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Herpes zoster und Herpes simplex.

[0019] Diese Erfindung betrifft spezieller ein Verfahren zur Behandlung eines Säugers, der mit einem Human-Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert ist, welches umfasst, dass man einem derartigen Säuger eine wirksame TNF-hemmende Menge einer Verbindung der Formel (i) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben verabreicht.

[0020] Die Verbindungen dieser Erfindung können auch in Verbindung mit der Veterinärbehandlung von Lebewesen außer Menschen verwendet werden, die eine Hemmung der TNF-Produktion benötigen. TNF-vermittelte Krankheiten zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung bei Tieren umfassen Krankheitszustände wie die oben angeführten, aber insbesondere Virusinfektionen. Beispiele für derartige Viren umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, das Katzen-Immundefizienz-Virus (FIV) oder eine andere retrovirale Infektion, wie das infektiöse Pferde-Anämie-Virus, Ziegen-Arthritis-Virus, Visna-Virus, Maedi-Virus und andere Lentiviren.

[0021] Die Verbindungen dieser Erfindung sind auch bei der Behandlung von Parasiten-, Hefe- und Pilzinfektionen nützlich, wenn derartige Hefen und Pilze gegenüber einer Hinaufregelung durch TNF empfindlich sind oder eine TNF-Produktion in vivo auslösen. Ein bevorzugter Krankheitszustand zur Behandlung ist Pilz-Meningitis.

[0022] Die Verbindungen der Formel (i) liegen bevorzugt in einer pharmazeutisch annehmbaren Form vor. Mit pharmazeutisch annehmbarer Form ist unter anderem ein pharmazeutisch annehmbarer Reinheitsgrad gemeint, der normale pharmazeutische Zusätze, wie Verdünnungsmittel und Träger, ausschließt und kein Material einschließt, das bei normalen Dosierungsniveaus als toxisch angesehen wird. Ein pharmazeutisch annehmbarer Reinheitsgrad beträgt im Allgemeinen mindestens 50 %, ausschließlich normaler pharmazeutischer Zusätze, bevorzugt 75 %, bevorzugt 90 % und noch bevorzugt 95 %. Wenn er hierin verwendet wird, umfasst der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbar" Materialien, die sowohl zur Human- als auch Veterinärverwendung, geeignet sind.

[0023] Eine Verbindung der Formel (i) oder, falls geeignet, ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Solvat derselben kann als solche oder bevorzugt als pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht werden, die einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0024] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (i) oder, falls geeignet, ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Solvat derselben und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0025] Die aktive Verbindung kann zur Verabreichung auf irgendeinem geeigneten Weg formuliert sein, wobei

der bevorzugte Weg von der Störung abhängt, für die eine Behandlung erforderlich ist, und sie liegt bevorzugt in einer Dosierungseinheitsform oder in einer Form vor, welche ein menschlicher Patient sich selbst in einer einzigen Dosis verabreichen kann. Vorteilhaft ist die Zusammensetzung für die orale, rektale, topische, parenterale Verabreichung oder durch den Atmungstrakt geeignet. Präparate können so ausgelegt sein, dass sie eine langsame Freisetzung des aktiven Bestandteils ergeben.

[0026] Der Ausdruck parenteral, wie hierin verwendet, umfasst subkutane Injektionen, eine intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektion oder Infusionstechniken. Zusätzlich zu der Behandlung von warmblütigen Tieren, wie Mäusen, Ratten, Pferden, Vieh, Schafen, Hunden, Katzen usw., sind die Verbindungen der Erfindung bei der Behandlung von Menschen wirksam.

[0027] Die Zusammensetzungen der Erfindung können in Form von Tabletten, Kapseln, Beuteln, Fläschchen, Pulvern, Granulaten, Pastillen, Suppositorien, auflösbaren Pulvern oder flüssigen Präparaten, wie oralen oder sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, vorliegen. Topische Formulierungen werden ebenfalls in Betracht gezogen, falls geeignet.

[0028] Um eine Beständigkeit der Verabreichung zu erhalten, wird es bevorzugt, dass eine Zusammensetzung der Erfindung in Form einer Dosierungseinheit vorliegt. Die Dosierungseinheits-Darreichungsformen für die orale Verabreichung können Tabletten und Kapseln sein und können herkömmliche Hilfsstoffe, wie Bindemittel, z.B. Sirup, Akaziengummi, Gelatine, Sorbit, Tragantgummi oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, z.B. mikrokristalline Cellulose, Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin; Tablettierungs-gleitmittel, z.B. Magnesiumstearat; Sprengmittel, z.B. Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycolat oder mikrokristalline Cellulose; oder pharmazeutisch annehmbare Benetzungsmittel, wie Natriumlaurylsulfat, enthalten.

[0029] Feste orale Zusammensetzungen können durch herkömmliche Verfahren des Mischens, Einfüllens, der Tablettierung oder dergleichen hergestellt werden. Wiederholte Mischvorgänge können verwendet werden, um das aktive Mittel durch diejenigen Zusammensetzungen hindurch zu verteilen, die große Mengen an Füllstoffen verwenden.

[0030] Derartige Vorgänge sind natürlich in der Technik herkömmlich. Die Tabletten können gemäß Verfahren beschichtet werden, die in der normalen pharmazeutischen Praxis wohlbekannt sind, insbesondere mit einem enterischen Überzug.

[0031] Orale flüssige Präparate können beispielsweise in Form von Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder können als trockenes Produkt zur Auflösung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung dargeboten werden. Derartige flüssige Präparate können herkömmliche Zusätze, wie Suspendiermittel, z.B. Sorbit, Sirup, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearat-Gel, hydrierte essbare Fette; Emulgiermittel, z.B. Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Akaziengummi, nichtwässrige Vehikel (die essbare Öle einschließen können), z.B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester, wie Ester von Glycerin, Propylenglycol oder Ethylalkohol; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure; und, falls gewünscht, herkömmliche Geschmacks- oder Färbemittel enthalten.

[0032] Zusammensetzungen können auch zur Verabreichung an den Atmungstrakt geeignet als Schnupfmittel oder Aerosol oder Lösung für einen Zerstäuber oder als mikrofeines Pulver für die Insufflation allein oder in Kombination mit einem inerten Träger wie Lactose dargereicht werden. In einem derartigen Fall weisen die Teilchen der aktiven Verbindung geeignet Durchmesser von weniger als 50 µm, wie von 0,1 bis 50 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, z.B. 1 bis 10 µm, 1 bis 5 µm oder 2 bis 5 µm, auf. Falls geeignet, können geringe Mengen anderer Antiasthmatica und Bronchodilatoren, z.B. sympathomimetische Amine wie Isoprenalin, Isoetharin, Salbutamol, Phenylephrin und Ephedrin; Corticoide, wie Prednisolon, und Nebennieren-Stimulantien, wie ACTH, eingeschlossen werden.

[0033] Für die parenterale Verabreichung werden flüssige Dosierungseinheits-Formen unter Verwendung der Verbindung und eines sterilen Vehikels hergestellt, und diese kann, abhängig von der verwendeten Konzentration, in dem Vehikel entweder suspendiert oder gelöst werden. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in Wasser zur Injektion gelöst und filtersterilisiert werden, bevor sie in ein geeignetes Fläschchen oder eine Ampulle abgefüllt wird und dieses verschlossen wird.

[0034] Vorteilhaft können Adjuvantien, wie Lokalanästhetika, ein Konservierungsmittel und Puffermittel, in

dem Vehikel gelöst werden. Um die Stabilität zu erhöhen, kann die Zusammensetzung nach Abfüllen in das Fläschchen eingefroren und das Wasser unter Vakuum entfernt werden. Parenterale Suspensionen werden im Wesentlichen auf die gleiche Weise hergestellt, außer dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert anstelle von gelöst wird und die Sterilisation nicht durch Filtration bewerkstelligt werden kann. Die Verbindung kann sterilisiert werden, indem man sie Ethylenoxid aussetzt, bevor sie in dem sterilen Vehikel suspendiert wird. Vorteilhaft wird ein Tensid oder Benetzungsmittel in der Zusammensetzung eingeschlossen, um eine gleichförmige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0035] Die Zusammensetzungen können 0,1 bis 99 Gew.%, bevorzugt 10–60 Gew.% des aktiven Materials enthalten, abhängig vom Verabreichungsverfahren.

[0036] Verbindungen der Formel (i) oder, falls geeignet, ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Solvat derselben können auch als topische Formulierung in Kombination mit herkömmlichen topischen Hilfsstoffen verabreicht werden.

[0037] Topische Formulierungen können z.B. als Salben, Cremes oder Lotionen, imprägnierte Verbände, Gele, Gelstifte, Sprays oder Aerosole dargereicht werden und können geeignete herkömmliche Zusätze, wie Konservierungsmittel, Lösungsmittel, um die Arzneistoffpenetration zu unterstützen, und erweichende Mittel in Salben oder Cremes enthalten. Die Formulierungen können kompatible herkömmliche Träger, wie Creme- oder Salben-Grundbestandteile und Ethanol oder Oleylalkohol bei Lotionen, enthalten.

[0038] Geeignete Creme-, Lotion-, Gel-, Stift-, Salben-, Spray- oder Aerosol-Formulierungen, die für Verbindungen der Formel (i) oder, falls geeignet, ein pharmazeutisch geeignetes Salz derselben verwendet werden können, sind in der Technik wohlbekannte herkömmliche Formulierungen, z.B. wie in Standard-Lehrbüchern, wie Harry's Cosmeticology, veröffentlicht von Leonard Hill Books, Remington's Pharmaceutical Sciences und der britischen und US-Pharmakopoe, beschrieben.

[0039] Geeignet umfasst die Verbindung der Formel (i) oder, falls geeignet, ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben etwa 0,5 bis 50 Gew.% der Formulierung, günstig etwa 1 bis 10 %, z.B. 2 bis 5 %.

[0040] Die Dosis der Verbindung, die bei der Behandlung der Erfindung verwendet wird, variiert auf die übliche Weise mit der Schwere der Störungen, dem Gewicht des Patienten und der relativen Wirksamkeit der Verbindung. Jedoch können als allgemeine Leitlinie geeignete Dosierungen 0,1 bis 1000 mg, wie 0,5 bis 200, 0,5 bis 100 oder 0,5 bis 10 mg, z.B. 0,5, 1, 2, 3, 4 oder 5 mg, betragen; und derartige Doseinheiten können mehr als einmal täglich verabreicht werden, z.B. zwei-, drei-, vier-, fünf- oder sechsmal am Tag, aber bevorzugt ein- oder zweimal pro Tag, so dass die tägliche Gesamtdosis für einen Erwachsenen mit 70 kg im Bereich von etwa 0,1 bis 1000 mg, d.h. im Bereich von etwa 0,001 bis 20 mg/kg/Tag, wie 0,007 bis 3, 0,007 bis 1,4, 0,007 bis 0,14 oder 0,01 bis 0,5 mg/kg/Tag, z.B. 0,01, 0,02, 0,04, 0,05, 0,06, 0,08, 0,1 oder 0,2 mg/kg/Tag, liegt, und eine derartige Therapie kann sich über eine Anzahl von Wochen oder Monaten erstrecken.

Testverfahren

[0041] Die Tests, die verwendet wurden, um die Phosphodiesterase IV-Hemmwirkung der Verbindungen der Formel (I) zu bestätigen, sind Standard-Testverfahren, wie von Schilling et al., Anal. Biochem. 216:154 (1994), Thompson und Strada, Adv. Cycl. Nucl. Res. 8:119 (1979) und Gristwood und Owen, Br. J. Pharmacol. 87:91P (1986) offenbart.

[0042] Verbindungen der Formel (i) haben in diesen Tests eine Aktivität bei Konzentrationen gezeigt, die mit denjenigen in Einklang stehen, von denen man annimmt, dass sie bei der Behandlung von mit Phosphodiesterase IV in Beziehung stehenden Krankheitszuständen nützlich sind.

[0043] Die Fähigkeit von Verbindungen der Formel (i), die TNF-Produktion in humanen peripheren mononukleären Blutzellen (PMBCs) zu hemmen, wird wie folgt gemessen. PMBCs werden aus frisch entnommenem Blut oder "Leukozytenmanschetten" durch Standard-Verfahren präpariert. Die Zellen werden in RPM11640 + 1 % fötalem Kälberserum in Anwesenheit oder Abwesenheit von Hemmern ausplattiert. LPS (Lipopolysaccharid (Endotoxin); 100 ng/ml) wird dazugegeben, und die Kulturen werden 22 h bei 37°C in einer Atmosphäre aus 95 % Luft/5 % CO₂ inkubiert. Die Überstände werden durch ELISA (Enzymelinked-immunosorbent-Assay) unter Verwendung von kommerziell erhältlichen Testsätzen bezüglich TNF α getestet.

[0044] Die Aktivität in einem Meerschweinchenlungen-Modell wird unter Verwendung der Verfahren gemes-

sen, die von Mauser et al., Am. Rev. Respir. Dis. 148:1623 (1993) und Am. J. Respir. Crit. CareMed. 152:467 (1995) beschrieben werden.

[0045] Die Verbindung von Beispiel 7 der WO-A-98/22460 (siehe den dort beschriebenen Test) erzielt C_{\max} 15 ng/ml, wenn sie oral mit 5 mg/kg an Meerschweinchen verabreicht wird. Beispiel 1 hierin (repräsentativ für die vorliegende Erfindung) erzielt C_{\max} = 4370 ng/ml, wenn sie oral mit 3 mg/kg an Meerschweinchen verabreicht wird.

[0046] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Zwischenprodukt 1 4-Methoxy-2-methylsulfanylbenzooxazol

[0047] n-Butyllithium (20,13 ml einer 1,6 N Lösung in Hexanen) wurde allmählich zu einer in einem Trocken-eis-Aceton-Bad gekühlten Lösung von 4-Methoxybenzoxazol (4,0 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach 20-minütigem Rühren wurde Dimethyldisulfid (2,0 ml) dazugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 18 Stunden gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde durch Verdampfen im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (150 ml) und Wasser (150 ml) verteilt. Das organische Material wurde mit Wasser (150 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 10 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (2,63 g).
DSC R_f 0,48 (20 % Ethylacetat in Heptan).

Zwischenprodukt 2 7-Brom-4-methoxy-2-methylsulfanylbenzooxazol

[0048] N-Bromsuccinimid (2,4 g) wurde zu einer Lösung von 4-Methoxy-3-methylsulfanylbenzooxazol (2,63 g) in Acetonitril (80 ml) gegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden gerührt. Sie wurde dann zwischen Dichlormethan (200 ml) und Wasser (200 ml) verteilt. Das organische Material wurde mit Wasser (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 10 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (1,25 g).
DSC R_f 0,32 (20 % Ethylacetat in Heptan).

Zwischenprodukt 3 7-Brom-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol

[0049] Eine Mischung von 7-Brom-4-methoxy-2-methylsulfanylbenzooxazol (10,0 g) und Morpholin (6,6 ml) wurde 18 Stunden bei 80°C erwärmt. Die Reinigung durch Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 20–100 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißlichen Festkörper (11,6 g).
DSC R_f 0,44 (50 % Ethylacetat in Hexan).

[0050] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie oben hergestellt.

Zwischenprodukt 4 7-Brom-4-methoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol

[0051] Ausgehend von 7-Brom-4-methoxy-2-methylsulfanylbenzooxazol (10,0 g) und Piperidin (3,8 ml). Die Reinigung durch Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 30–100 % Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als weißlichen Festkörper (10,7 g).
DSC R_f 0,50 (50 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 5 2-(Azetidin-1-yl)-7-brom-4-methoxybenzooxazol

[0052] Ausgehend von 7-Brom-4-methoxy-2-methylsulfanylbenzooxazol (4,8 g) und Azetidin (1,0 g). Die Reinigung durch Chromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als rosaroten Festkörper (2,95 g).
DSC R_f 0,42 (Ethylacetat).

Zwischenprodukt 6 7-Brom-2-ethylbenzooxazol-4-ol

[0053] Zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (1,6 g) (60%-ige Dispersion in Mineralöl) in trockenem DMF (20 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde tropfenweise eine Lösung von Ethanthiol (2,9 ml) in DMF

(3 ml) gegeben. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 2-Ethyl-7-methoxybenzoxazol (1,0 g) in DMF (10 ml) langsam dazugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 90 Minuten bei 150°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) gelöst und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 1 N Salzsäure auf pH 4 angesäuert und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 20-30 % Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als weißlichen Festkörper (0,62 g). DSC R_f 0,21 (20 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 7 7-Brom-2-(morpholin-4-yl)benzoxazol-4-ol

[0054] Eine Lösung von Bortribromid (25,6 ml einer 1,0 M Lösung in Dichlormethan) wurde langsam zu einer gerührten Lösung von 7-Brom-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzoxazol (4,0 g) in trockenem Dichlormethan (100 ml) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde zwischen Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 ml) und Dichlormethan (100 ml) verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 30–50 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißlichen Festkörper (1,64 g). DSC R_f 0,28 (50 % Ethylacetat in Hexan).

[0055] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt.

Zwischenprodukt 8 7-Brom-2-(piperidin-1-yl)benzoxazol-4-ol

[0056] Ausgehend von 7-Brom-4-methoxy-2-(piperidin-1-yl)benzoxazol (9,0 g). Das Digerieren in Diethylether lieferte die Titelverbindung als hellbraunen Festkörper (7,46 g). DSC R_f 0,35 (50 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 9 2-(Azetidin-1-yl)-7-brombenzoxazol-4-ol

[0057] Ausgehend von 2-(Azetidin-1-yl)-7-brom-4-methoxybenzoxazol (1,95 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie unter Elution mit 50 % Ethylacetat in Dichlormethan, gefolgt vom Digerieren in Diethylether/Hexan, lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (1,42 g). DSC R_f 0,17 (50 % Ethylacetat in Heptan).

Zwischenprodukt 10 7-Brom-4-difluormethoxy-2-ethylbenzoxazol

[0058] Eine Lösung von Natriumhydroxid (1,0 g) in Wasser (3 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 7-Brom-2-ethylbenzoxazol-4-ol (2,0 g) in Dioxan (60 ml) gegeben, die auf 100°C erwärmt war. Chlor-difluormethan wurde 20 Minuten durch die Reaktionsmischung geperlt, wonach man die Mischung sich auf Raumtemperatur abkühlen ließ. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt und mit 1 N Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Dies wurde mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert, mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 10 % Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (1,9 g). DSC R_f 0,72 (20 % Ethylacetat in Hexan).

[0059] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt.

Zwischenprodukt 11 7-Brom-4-difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzoxazol

[0060] Ausgehend von 7-Brom-2-(morpholin-4-yl)benzoxazol-4-ol (1,7 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 20–40 Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (0,98 g). DSC R_f 0,38 (20 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 12 7-Brom-4-difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol

[0061] Ausgehend von 7-Brom-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol-4-ol (2,0 g). Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte die Titelverbindung als oranges Öl (2,15 g).
DSC R_f 0,68 (50 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 13 2-(Azetidin-1-yl)-7-brom-4-difluormethoxybenzooxazol

[0062] Ausgehend von 2-(Azetidin-1-yl)-7-brombenzooxazol-4-ol (1,46 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 30 Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (0,75 g).
DSC R_f 0,44 (50 % Ethylacetat in Heptan).

Zwischenprodukt 14 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure

[0063] Palladium(II)-acetat (54 mg), 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (198 mg) und Triethylamin (3,3 ml) wurden zu einer Lösung von 7-Brom-4-difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol (0,7 g) in THF/Wasser (30 ml/15 ml) gegeben. Die Mischung wurde unter 100 psi Kohlenmonoxid 4 Tage lang bei 90°C erwärmt. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und hob den Druck auf. Das THF wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 2 N Salzsäure auf pH 3 angesäuert und mit Ethylacetat (150 ml) extrahiert. Die Abtrennung der organischen Schicht, Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte die Titelverbindung als weißlichen Festkörper (0,47 g).
DSC R_f 0,37 (50 % Ethylacetat in Hexan).

[0064] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt.

Zwischenprodukt 15 4-Methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure

[0065] Ausgehend von 7-Brom-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol (0,98 g), was die Titelverbindung als weißen Festkörper lieferte (0,59 g).
DSC R_f 0,20 (Ethylacetat).

Zwischenprodukt 16 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure

[0066] Ausgehend von 7-Brom-4-difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol (0,83 g), was die Titelverbindung als weißen Festkörper liefert (0,69 g).
DSC R_f 0,46 (90:10:1 Dichlormethan:Methanol:Triethylamin).

Zwischenprodukt 17 4-Difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol-7-carbonsäure

[0067] Ausgehend von 7-Brom-4-difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol (2,0 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 2,5 % bis 10 % Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (1,08 g).
DSC R_f 0,47 (10 % Methanol in Dichlormethan).

Zwischenprodukt 18 2-(Azetidin-1-yl)-4-difluormethoxybenzooxazol-7-carbonsäure

[0068] Ausgehend von 2-(Azetidin-1-yl)-7-brom-4-difluormethoxybenzooxazol (0,747 g), was die Titelverbindung als hellrosaroten Festkörper liefert (0,477 g).
DSC R_f 0,38 (70 % Ethylacetat in Heptan).

Zwischenprodukt 19 2-Ethyl-4-methoxybenzooxazol-7-carbonsäure

[0069] Eine Mischung von 7-Brom-2-ethyl-4-methoxybenzooxazol (0,7 g), Triphenylphosphin (0,273 g), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (0,125 g) und Triethylamin (3,9 ml) in Tetrahydrofuran (19 ml) und Wasser (6,2 ml) wurde in einer Parr-Apparatur unter einer Atmosphäre aus Kohlenmonoxid-Gas bei 140 psi 3 Tage lang auf 80°C erwärmt. Man ließ die Mischung dann auf Umgebungstemperatur abkühlen und konzentrierte sie im Vakuum. Sie wurde unter Verwendung von 1 M Natriumhydroxid-Lösung auf pH 14 basisch gemacht und mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde unter Verwendung von Eisessig

auf pH 5 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedampft, was die Titelverbindung als beigen Festkörper ergab (0,40 g). DSC R_f 0,30 (50 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 20 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester

[0070] para-Nitrophenol (0,95 g), 4-Dimethylaminopyridin (80 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (2,4 g) wurden zu einer gerührten Suspension von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (1,6 g) in trockenem Dichlormethan (60 ml) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (20 ml) wurde dazugegeben, und die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (400 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (80 ml) gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 1:4 Ethylacetat/Heptan bis 1:1:2 Ethylacetat/Dichlormethan/Heptan lieferte die Titelverbindung als hellgelben Festkörper (1,9 g).

DSC R_f 0,39 (20 % Ethylacetat in Hexan).

[0071] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt:

Zwischenprodukt 21 2-Ethyl-4-methoxybenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester

[0072] Ausgehend von 2-Ethyl-4-methoxybenzooxazol-7-carbonsäure (0,57 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 1:1 Ethylacetat-Hexan lieferte die Titelverbindung als cremefarbenen Festkörper (0,64 g).

DSC R_f 0,30 (50 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 22 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester

[0073] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure (0,69 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 2,5 % Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (0,49 g).

DSC R_f 0,51 (10 % Methanol in Dichlormethan).

Zwischenprodukt 23 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester

[0074] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (0,256 g). Digerieren mit Diethylether lieferte die Titelverbindung als hellgelben Festkörper (0,18 g).

DSC R_f 0,47 (50 % Ethylacetat in Heptan).

Zwischenprodukt 24 4-Difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester

[0075] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol-7-carbonsäure (0,5 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 2,5 % Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (0,35 g).

DSC R_f 0,56 (10 % Methanol in Dichlormethan).

Zwischenprodukt 25 2-(Azetidin-1-yl)-4-difluormethoxybenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester

[0076] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure (0,25 g). Die Reinigung durch Digerieren mit Diethylether lieferte die Titelverbindung als hellgelben Festkörper (0,182 g).

DSC R_f 0,47 (50 % Ethylacetat in Heptan).

Zwischenprodukt 26 5-Ethyl-3-methylisoxazol-4-ylamin

[0077] Zu einer Lösung/Suspension von 5-Ethyl-3-methyl-4-nitroisoxazol (0,30 g) in Wasser (10 ml), die auf 0°C abgekühlt war, wurde portionsweise Ammoniumchlorid (2,5 g), gefolgt von Zinkpulver (1,1 g) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung sich auf Raumtemperatur erwärmen, rührte 90 Minuten und extrahierte mit Ethylacetat (2 × 50 ml). Die organischen Schichten wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, was die Titelverbindung als gelbes Öl lieferte (0,173 g).

DSC R_f 0,49 (Ethylacetat).

Zwischenprodukt 27 5-Methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-carbonsäure

[0078] Eine Lösung von 5-Methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-carbonsäureethylester (2,0 g) und Natriumhydroxid (1,1 g) in Tetrahydrofuran/Wasser (20 ml/20 ml) wurde 18 Stunden am Rückfluss erwärmt. Das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt, und der wässrige Rückstand wurde mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen, mit konz. Salzsäure auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, was die Titelverbindung als pfirsichfarbenen Festkörper lieferte (1,4 g).
DSC R_f 0,60 (50 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 28 (3-Ethyl-5-methylisoxazol-4-yl)carbaminsäure-2-trimethylsilanylethylester

[0079] Eine Lösung von 3-Ethyl-5-methylisoxazol-4-carbonsäure (1,0 g), Diphenylphosphorylazid (1,4 ml) und Triethylamin (0,9 ml) in Toluol (20 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde 2 Stunden bei 80°C erwärmt. 2-(Trimethylsilyl)ethanol wurde tropfenweise dazugegeben, und das Erwärmen wurde 18 Stunden bei 80°C fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst, mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung (2 × 25 ml) gewaschen und mit Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 20 % Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (1,2 g).
DSC R_f 0,39 (50 % Ethylacetat in Hexan).

[0080] Die folgende Verbindung wurde auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt.

Zwischenprodukt 29 (5-Methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-yl)carbaminsäure-2-trimethylsilanylethylester

[0081] Ausgehend von 5-Methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-carbonsäure (0,9 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 20 % Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als hellgelbes Öl (0,59 g).
DSC R_f 0,45 (20 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 30 3-Ethyl-5-methylisoxazol-4-ylamin

[0082] Eine Lösung von (3-Ethyl-5-methylisoxazol-4-yl)carbaminsäure-2-trimethylsilanylethylester (1,8 g) in Tetrabutylammoniumfluorid (26,7 ml einer 1,0 M Lösung in Tetrahydrofuran) wurde 30 Minuten bei 50°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (150 ml) gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 ml) gewaschen, mit Wasser (30 ml) gewaschen und mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50–100 % Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als gelbes Öl (0,35 g).
DSC R_f 0,16 (50 % Ethylacetat in Hexan).

[0083] Die folgende Verbindung wurde auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt.

Zwischenprodukt 31 5-Methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-ylamin

[0084] Ausgehend von (5-Methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-yl)carbaminsäure-2-trimethylsilanylethylester (0,5 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 20 % Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit (0,18 g).
DSC R_f 0,50 (50 % Ethylacetat in Hexan).

Zwischenprodukt 32 4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamin

[0085] Zu einer Lösung von 2-Methyl-2H-pyrazol-3-ylamin (0,30 g) in konz. Salzsäure (4 ml), die auf 85°C erwärmt war, wurde tropfenweise Wasserstoffperoxid (0,67 ml einer 30%-igen Lösung in Wasser) gegeben. Das Erwärmen wurde 60 Minuten fortgesetzt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde die Lösung unter Verwendung von 46/48 Gew./Gew. Natriumhydroxid-Lösung auf pH 11 geführt. Der gebildete Festkörper wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde mit Ethylacetat (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das resultierende Produkt wurde mit dem zuvor gesammelten Produkt vereinigt, was die Titelverbindung als braunen Festkörper lieferte (0,13 g).

DSC R_f 0,50 (10 % Methanol in Dichlormethan).

Zwischenprodukt 33 4-Ethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamin

[0086] Zu einer Suspension von Natrium (2,0 g) in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde tropfenweise n-Butyraldehyd (3,0 g) und Ethylformiat (3,3 g) gegeben. Die Mischung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf -10°C wurde die Mischung durch Zugabe von Essigsäure neutralisiert, und der resultierende Festkörper wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde in Ethanol (50 ml) gelöst und mit Methylhydrazin (2,0 g) und Eisessig (13,8 g) behandelt und 2 Stunden am Rückfluss erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst und mit 2 M Salzsäure (2 × 100 ml) extrahiert. Die wässrigen Schichten wurden vereinigt, mit 6 N Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 5 % Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung als gelbbraunes Öl (1,8 g).
DSC R_f 0,33 (10 % Methanol in Dichlormethan).

Zwischenprodukt 34 5-Amino-1-ethyl-1H-imidazol-4-carbonitril

[0087] Zu einer Lösung/Suspension von 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonitril (2,16 g) in Tetrahydrofuran/N,N-Dimethylformamid unter Stickstoffatmosphäre wurden Kaliumcarbonat (3,3 g) und Iodethan (1,9 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 2–5 % Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung als weißlichen Festkörper (0,60 g).
DSC R_f 0,42 (5 % Methanol in Dichlormethan).

Beispiel 1 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid

[0088] Oxalylchlorid (0,2 ml) wurde zu einer Suspension von 4-Difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol-7-carbonsäure (0,3 g) in Dichlormethan (20 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Drei Tropfen N,N-Dimethylformamid wurden dazugegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Die resultierende Lösung wurde zu einer Mischung von 3,5-Dimethylisoxazol-4-ylamin (0,16 g) und Triethylamin (0,2 ml) in Dichlormethan (20 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden gerührt, dann mit wässrigem Natriumbicarbonat (2 × 20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen. Das organische Material wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (0,29 g).
DSC R_f 0,65 (Ethylacetat).
Massenspektrum m/z 350 (M-1)

[0089] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt.

Beispiel 2 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3-methylisoxazol-4-yl)amid

[0090] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (150 mg) und 5-Methylisoxazol-4-ylamin (60 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (110 mg).
DSC R_f 0,32 (Ethylacetat).
Fp. 103–104,5°C.

Beispiel 3 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(5-ethyl-3-methylisoxazol-4-yl)amid

[0091] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (92 mg) und 5-Ethylisoxazol-4-ylamin (60 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 30–50 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (39 mg).
DSC R_f 0,49 (50 % Ethylacetat in Heptan).
Fp. 120–122°C.

Beispiel 4 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3-ethyl-5-methylisoxazol-4-yl)amid

[0092] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (0,20 g) und 3-Ethyl-5-methylisoxazol-4-ylamin (0,20 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 20–50 % Ethylacetat in Heptan lieferte nach Digerieren mit Diethylether-Hexan die Titelverbindung als weißen Festkörper (0,155 g).

DSC R_f 0,50 (50 % Ethylacetat in Heptan).

Fp. 123–124°C.

Beispiel 5 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2-ethyl-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0093] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (150 mg) und 2-Ethyl-4-methyl-2H-pyrazol-3-ylamin (90 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 2:1 Ethylacetat-Heptan, gefolgt von Ethylacetat, lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (85 mg).

DSC R_f 0,68 (Ethylacetat).

Fp. 122–124°C.

Beispiel 6 4-Methoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid

[0094] Ausgehend von 4-Methoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (0,23 g) und 3,5-ethylisoxazol-4-ylamin (0,1 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit Ethylacetat lieferte die Titelverbindung als cremefarbenen Festkörper (0,18 g).

DSC R_f 0,48 (Ethylacetat).

Fp. 157–158,5°C.

Beispiel 7 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0095] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (0,23 g) und 2-Methyl-3H-pyrazol-3-ylamin (0,1 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 5 % Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung als cremefarbenen Festkörper (0,10 g).

DSC R_f 0,54 (10 % Methanol in Dichlormethan).

Fp. 111–112,5°C.

Beispiel 8 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid

[0096] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure (0,20 g) und 3,5-Dimethylisoxazol-4-ylamin (0,08 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50–100 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (0,18 g).

DSC R_f 0,67 (Ethylacetat).

Massenspektrum m/z 409 (M+1)

Beispiel 9 4-Methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid

[0097] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure (0,30 g) und 3,5-Dimethylisoxazol-4-ylamin (0,145 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 0–10 % Methanol in Ethylacetat lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (0,12 g).

DSC R_f 0,24 (Ethylacetat).

Massenspektrum m/z 373 (M+1)

Beispiel 10 2-(Azetidin-1-yl)-4-difluormethoxybenzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid

[0098] Ausgehend von 2-(Azetidin-1-yl)-4-difluormethoxybenzooxazol-7-carbonsäure (210 mg) und 3,5-Dimethylisoxazol-4-ylamin (176 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50 % Ethylacetat in Heptan, gefolgt von präparativer HPLC, lieferte die Titelverbindung als hellorangen Festkörper (31 mg).

DSC R_f 0,31 (70 % Ethylacetat in Heptan).

Fp. 181–182°C.

Beispiel 11 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0099] Hydrazinhydrat (0,94 ml) wurde tropfenweise zu Acrylnitril (2,0 ml) gegeben, das in einem Eisbad unter Stickstoffatmosphäre gekühlt wurde. Die Mischung wurde 45 Minuten auf 50°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde sie mit Ethanol (5,0 ml) verdünnt. Acetaldehyd (1,68 ml) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde am Rückfluss erwärmt. Das Ethanol wurde im Vakuum entfernt und zu einer Lösung von Natrium (0,7 g) gegeben, das in t-Butanol (25 ml) bei 45°C unter Stickstoffatmosphäre vorgelöst war. Die Mischung wurde 18 Stunden am Rückfluss erwärmt. Sie wurde dann in Wasser (100 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Das vereinigte organische Material wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, was rohes 2-Ethyl-2N-pyrazol-3-ylamin als orangenen Gummi ergab. Dieser wurde in Dichlormethan (5 ml), das Triethylamin (0,09 ml) enthielt, bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Eine Lösung von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonylchlorid [zuvor hergestellt aus 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (0,15 g)] in Dichlormethan (5 ml) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 2:1 Heptan-Ethylacetat, gefolgt von Ethylacetat, gereinigt und dann aus Ethylacetat-Hexan umkristallisiert, was die Titelverbindung als hellgelben Festkörper ergab (21 mg).
DSC R_f 0,59 (Ethylacetat).
Fp. 94–96°C.

Beispiel 12 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0100] Natriumbis(trimethylsilyl)amid (0,53 ml) wurde zu einer Lösung von 5-Amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (65 mg) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Mischung wurde vor der Zugabe von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) 10 Minuten lang gerührt, dann 90 Minuten lang. Sie wurde mit Wasser (1 ml) gequenchet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 2:1 Heptan-Ethylacetat lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (25 mg).
DSC R_f 0,64 (Ethylacetat).
Fp. 150–152°C.

[0101] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt.

Beispiel 13 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-brom-2-methyl-2N-pyrazol-3-yl)amid

[0102] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) und 4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamin (93 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 1–5 % Methanol in Dichlormethan lieferte nach Digerieren mit Diethylether die Titelverbindung als weißen Festkörper (7 mg).
DSC R_f 0,57 (10 % Methanol in Dichlormethan).
Fp. 189–191 °C.

Beispiel 14 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0103] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) und 2-Methyl-2H-pyrazol-3-ylamin (51 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit Ethylacetat lieferte nach Digerieren mit einer Mischung von Diethylether und Hexan die Titelverbindung als hellgelben Festkörper (14 mg).
DSC R_f 0,31 (Ethylacetat).
Fp. 123–124°C.

Beispiel 15 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(5-cyano-3-methyl-3H-imidazol-4-yl)amid

[0104] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) und 5-Amino-1-methyl-1H-imidazol-4-carbonitril (65 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 0–5 % Methanol in Ethylacetat lieferte nach Digerieren mit Diethylether die Titelverbindung als weißen Festkörper (33 mg).
DSC R_f 0,59 (10 % Methanol in Ethylacetat).
Fp. 166–167°C.

Beispiel 16 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-3-ethyl-3H-imidazol-4-yl)amid

[0105] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) und 5-Amino-1-ethyl-1H-imidazol-4-carbonitril (110 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit Ethylacetat lieferte nach Digerieren mit 2,5 % Methanol in Dichlormethan die Titelverbindung als weißen Festkörper (70 mg).
DSC R_f 0,33 (2,5 % Methanol in Ethylacetat).
Fp. 163–164°C.

Beispiel 17 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0106] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) und 5-Amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (56 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 5 % Methanol in Dichlormethan, gefolgt von präparativer Dünnschichtchromatographie unter Elution mit 3 % Methanol in Dichlormethan, lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (28 mg).
DSC R_f 0,22 (3 % Methanol in Dichlormethan).
Massenspektrum m/z 417 (M-1)

Beispiel 18 4-Methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0107] Ausgehend von 4-Methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (200 mg) und 5-Amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (122 mg).

[0108] Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 80 % Ethylacetat in Heptan, gefolgt von 1 % Methanol in Dichlormethan, lieferte nach Digerieren mit Diethylether die Titelverbindung als weißen Festkörper (132 mg).
DSC R_f 0,46 (10 % Methanol in Dichlormethan).
Fp. 306–308°C.

Beispiel 19 4-Difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0109] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (0,35 g) und 5-Amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (0,197 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (50 mg).
DSC R_f 0,71 (Ethylacetat).
Fp. 234–236°C.

Beispiel 20 2-(Azetidin-1-yl)-4-difluormethoxybenzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0110] Ausgehend von 2-(Azetidin-1-yl)-4-difluormethoxybenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (178 mg) und 5-Amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (107 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 3 % Methanol in Dichlormethan, gefolgt vom Digerieren in Diethylether, lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (124 mg).
DSC R_f 0,31 (Ethylacetat).
Fp. 247–248°C.

Beispiel 21 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2,4-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0111] Natriumhydrid (45 mg einer 60%-igen Dispersion in Öl) wurde zu einer Lösung von 2,4-Dimethyl-2H-pyrazol-3-ylamin (124 mg) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Mischung wurde vor der Zugabe von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (200 mg) 5 Minuten lang gerührt, dann 75 Minuten lang. Sie wurde mit Wasser (0,2 ml) gequencht, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50-100 % Ethylacetat in Heptan lieferte die Titelverbindung als weißlichen

Festkörper (75 mg).
DSC R_f 0,30 (Ethylacetat).
Massenspektrum m/z 351 (M+1)

[0112] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt:

Beispiel 22 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0113] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) und 4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamin (69 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 60 % Ethylacetat in Heptan lieferte nach Digerieren mit Diethylether die Titelverbindung als hellgelben Festkörper (36 mg).
DSC R_f 0,23 (10 % Ethylacetat in Dichlormethan).
Massenspektrum m/z 371 (M+1)

Beispiel 23 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-ethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0114] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) und 4-Ethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamin (64 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 5 % Methanol in Dichlormethan lieferte die Titelverbindung als weißlichen Festkörper (55 mg).
DSC R_f 0,12 (50 % Ethylacetat in Hexan).
Massenspektrum m/z 365 (M+1)

Beispiel 24 2-Ethyl-4-methoxybenzooxazol-7-carbonsäure-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid

[0115] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-4-nitrophenylester (100 mg) und 4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamin (77 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit Ethylacetat lieferte nach Digerieren mit Diethylether die Titelverbindung als hellrosaroten Festkörper (44 mg).
DSC R_f 0,42 (Ethylacetat).
Fp. 220–221,5°C.

Beispiel 25 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3-methylisoxazol-4-yl)amid

[0116] Cyanurchlorid (24 mg) wurde zu einer Suspension von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (0,1 g) in Dichlormethan (20 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Triethylamin (0,07 ml) wurde tropfenweise dazugegeben, gefolgt von 3-Methylisoxazol-4-ylamin (46 mg) in Dichlormethan (5 ml). Man ließ die Reaktion vor Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum 2 Stunden rühren. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid unter Elution mit 50 % Ethylacetat in Heptan lieferte nach Digerieren mit Diethylether-Hexan die Titelverbindung als weißen Festkörper (5 mg).
DSC R_f 0,29 (50 % Ethylacetat in Heptan).
Fp. 157–158°C.

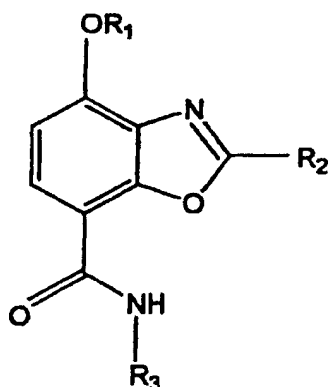
[0117] Die folgende Verbindung wurde auf ähnliche Weise wie die obige hergestellt.

Beispiel 26 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(5-methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-yl)amid

[0118] Ausgehend von 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure (0,1 g) und 5-Methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-ylamin (78 mg). Die Reinigung durch Säulenchromatographie unter Elution mit 20–30 % Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als weißen Festkörper (16 mg).
DSC R_f 0,24 (30 % Ethylacetat in Hexan).
Fp. 131–133°C.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel

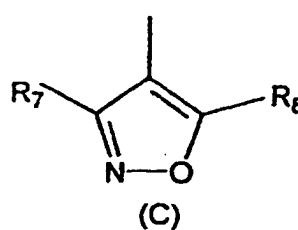
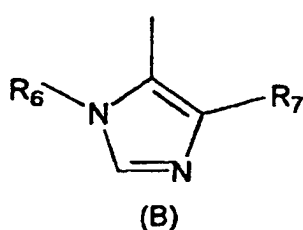
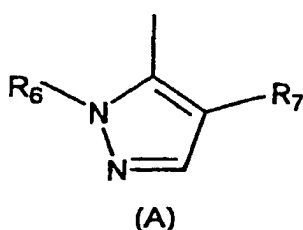


in der

R_1 für C_{1-3} -Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiert ist;

R_2 für C_{1-6} -Alkyl, Cycloalkyl oder NR_4R_5 steht;

R_3 eine Pyrazol-, Imidazol- oder Isoxazolgruppe der Teilformel (A), (B) oder (C) ist,



NR_4R_5 ein Stickstoff-haltiger heterocyclischer Ring ist;

R_6 für C_{1-3} -Alkyl steht; und

R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sind, jeweils C_{1-3} -Alkyl, Halogen, CF_3 oder CN darstellen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der R_1 für CH_3 oder CHF_2 steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, in der R_3 eine Pyrazol- oder Isoxazolgruppe ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, in der R_3 eine Pyrazolgruppe ist, R_6 für CH_3 steht und R_7 für CN, CH_3 oder CF_3 steht.

5. Verbindung nach Anspruch 3, in der R_3 eine Isoxazolgruppe ist, R_7 für CH_3 , CF_3 oder CN steht und R_8 für CH_3 , CF_3 oder CN steht.

6. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus

- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3-methylisoxazol-4-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(5-ethyl-3-methylisoxazol-4-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3-ethyl-5-methylisoxazol-4-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2-ethyl-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
- 4-Methoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2-methyl-2N-pyrazol-3-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid,
- 4-Methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid,
- 2-(Azetidin-1-yl)-4-difluormethoxybenzooxazol-7-carbonsäure-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(5-cyano-3-methyl-3H-imidazol-4-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-3-ethyl-3H-imidazol-4-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
- 4-Methoxy-2-(morpholin-4-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
- 4-Difluormethoxy-2-(piperidin-1-yl)benzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2N-pyrazol-3-yl)amid,

2-(Azetidin-1-yl)-4-difluormethoxybenzooxazol-7-carbonsäure-(4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(2,4-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(4-ethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
2-Ethyl-4-methoxybenzooxazol-7-carbonsäure-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)amid,
4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(3-methylisooxazol-4-yl)amid und
4-Difluormethoxy-2-ethylbenzooxazol-7-carbonsäure-(5-methyl-3-trifluormethylisoxazol-4-yl)amid.

7. Zusammensetzung zur Verwendung in der Therapie, umfassend eine Verbindung nach irgendeinem vorangehenden Anspruch und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel.

8. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines Krankheitszustands, der durch Inhibierung von Phosphodiesterase IV oder Tumornekrosefaktor moduliert werden kann oder der ein pathologischer Zustand ist, der mit einer Funktion von Phosphodiesterase IV, Eosinophil-Akkumulation oder einer Funktion des Eosinophils verbunden ist.

9. Verwendung nach Anspruch 8, bei der der Krankheitszustand eine entzündliche Krankheit oder eine Autoimmun-Krankheit ist.

10. Verwendung nach Anspruch 8, bei der der Krankheitszustand aus Asthma, chronischer Bronchitis, chronischer entzündlicher Lungenkrankheit, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis, Psoriasis, Arthritis, rheumatoider Arthritis, Gelenkentzündung, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, atopischem Ekzem, Schlaganfall, Knochenresorptions-Krankheit, Multipler Sklerose und entzündlicher Darmkrankheit ausgewählt ist.

11. Verwendung nach Anspruch 8, bei der der Krankheitszustand aus Urtikaria, allergischer Konjunktivitis, Frühjahrskonjunktivitis, Entzündung des Auges, allergischer Reaktionen im Auge, eosinophilem Granulom, Gichtarthritis und anderen arthritischen Zuständen, Schocklunge, Diabetes insipidus, Keratose, zerebraler Senilität, Multiinfarkt-Demenz, seniler Demenz, mit der Parkinson-Krankheit verbundener Gedächtnisstörung, Depression, Herzstillstand, Claudicatio intermittens, rheumatoider Spondylitis, Osteoarthritis, Sepsis, septischem Schock, endotoxischem Schock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, akutem Atmungsschmerzsyndrom, zerebraler Malaria, Silikose, Lungensarkoidose, Reperfusionsschädigung, Transplantat-Wirt-Reaktion, Allotransplantatabstoßung, mit Infektion in Beziehung stehendem Fieber oder Myalgie, Malaria, HIV, AIDS, ARC, Kachexie, Keloid-Bildung, Narbengewebebildung, Pyresis, systemischem Lupus erythematodes, Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Bechet, Henoch-Schönlein-Nephritis, chronischer Glomerulonephritis, Leukämie, tardiver Dyskinesie, Hefe- oder Pilzinfektion, Zuständen, die einen Magenschutz erfordern, und neurogener entzündlicher Krankheit, die mit Reizung und Schmerzen verbunden ist, ausgewählt ist.

12. Verwendung nach Anspruch 8, bei der der Krankheitszustand Asthma ist.

13. Verwendung nach Anspruch 8, bei der der Krankheitszustand chronische obstruktive Lungenerkrankung oder chronische Bronchitis ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen