PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2002 - 1441

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/42
A 61 P 43/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.11.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19953024**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/10239**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/32175**

(71) Přihlašovatel:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:
Eggenweiler Hans-Michael, Weiterstadt, DE;
Jonas Rochus, Darmstadt, DE;
Wolf Michael, Darmstadt, DE;
Gassen Michael, Griesheim, DE;
Welge Thomas, Alsbach, DE;

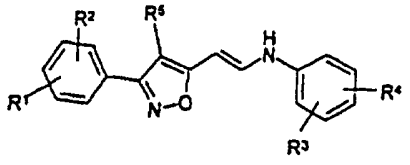
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Derivát isoxazolu jako inhibitor fosfodiesterázy VII, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:

Derivát isoxazolu obecného vzorce I, kde znamená R^1, R^2, R^3, R^4 na sobě nezávisle Hal, OA^1, SA^1, A, H. $COOA^1$, CN nebo $CONA^1A^2$, R^5 $COOA^1$, CN nebo $CONA^1A^2$, A^1, A^2 na sobě nezávisle H, A, alkenyl, cykloalkyl nebo alkylencykloalkyl, A C_{1-10}alkyl, Hal atom F, Cl, Br nebo J, a jeho fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty jakožto inhibitory fosfodiesterázy VII pro výrobu léčiv.



(I)

CZ 2002 - 1441 A3

24.04.02

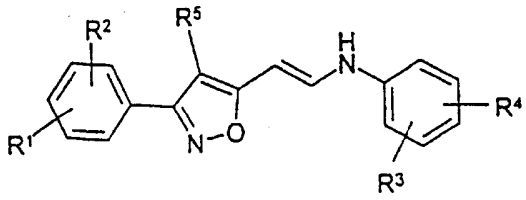
PV 2002 - 1441

01-0755-02-Ma

Derivát isoxazolu jako inhibitor fosfodiesterázy VII, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů isoxazolu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R^1, R^2,
R^3, R^4 na sobě nezávisle Hal, OA^1, SA^1, A, H, $COOA^1$, CN nebo $CONA^1A^2$,

R^5 $COOA^1$, CN nebo $CONA^1A^2$,

A^1, A^2 na sobě nezávisle H, A, alkenyl, cykloalkyl nebo alkylencykloalkyl,

A skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

a jeho fyziologicky přijatelných solí a/nebo solvátů jakožto inhibitorů fosfodiesterázy VII.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny obecného vzorce I popsal Bionet.

24.04.02

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, zvláště sloučeniny, kterých lze použít k výrobě léčiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou shora definované deriváty isoxazolu obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty jakožto inhibitory fosfodiesterázy VII.

Vynález se dále týká použití sloučenin obecného vzorce I k výrobě léčiv k ošetřování alergických poruch, astmatu, chronické bronchitidy, atopické dermatitidy, lupénky a jiných kožních onemocnění, zánětlivých poruch, autoimunitních chorob jako jsou například rheumatoidní arthritida, rozptýlená skleróza, Crohnova nemoc, diabetes mellitus nebo vředovitá kolitida, k ošetřování osteoporózy, odmítání transplantátů, sešlosti, růstu nádorů nebo nádorových metastáz, sepse, poruch paměti, atherosklerózy a AIDS.

Zjistilo se s překvapením, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají velmi cenné farmakologické vlastnosti a přitom se dobře snášejí. Obzvláště vykazují specifickou inhibici na "rolipram necitlivou" cAMP fosfodiesterázu (PDE VII).

Biologická aktivita sloučenin obecného vzorce I se může zjišťovat způsoby, které popsal například M.A. Giembycz a kol. (Br. J. Pharmacol. 118, str. 1945 až 1958, 1996).
Afinita sloučenin pro cAMP fosfodiesterázu (PDE VII) se zjišťuje měřením jejich hodnot IC_{50} (koncentrace inhibitoru potřebná k dosažení 50% inhibice enzymové aktivity).
Stanovení se provádí za použití homogenizovaných neuroblastomových buněk SK-N-SH místo T-lymfocytů a CI-930 se používá k inhibici PDE III. CI-930 je selektivní inhibitor PDE III (J. A. Bristol a kol., J. Med. Chem. 27(9), str. 1099 až 1101,

24.04.02

1984).

Sloučenin obecného vzorce I je možno použít k léčení astmatických chorob. Antiastmatický účinek se dá zjistit například způsobem podobným jako popsal T. Olson (Acta allergologica 26, str. 438 až 447, 1971).

Jelikož cAMP inhibuje osteoklastové buňky a stimuluje buňky osteoblastové (S. Kasugai a kol., M 681 a K. Miyamoto, M 682 v Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18. výroční shromáždění 1996), může být sloučenin obecného vzorce I použito k léčení osteoporózy.

Sloučeniny dále vykazují antagonistický účinek na produkci TNFα (tumor necrosis factor) a hodí se tedy k léčení alergických a zánětlivých nemocí, automimunitních nemocí, jako jsou například rheumatoidní arthritida, roztroušená skleróza, Crohnova nemoc, diabetes mellitus nebo vředovitá kolitida, k odmítání transplantátů, k ošetřování sešlosti a sepse.

Protizánětlivé působení sloučenin obecného vzorce I a jejich účinnost při léčení například autoimunních chorob, jako je roztroušená skleróza a rheumatoidní arthritida se může zjišťovat způsoby, které popsali N.Sommer a kol. (Nature Medicine 1, str. 244 až 248, 1995) nebo L. Sekut a kol. (Clin. Exp. Immunol. 100, str. 126 až 132, 1995).

Sloučenin lze použít k léčení sešlosti (kachexie). Účinek proti sešlosti lze testovat na modelech kachexie závislých na TNF (P. Costelli a kol., J. Clin. Invest 95, od str. 2367, 1995; J.M. Argiles a kol., Med. Res. Rev. 17, od str. 477, 1997).

Inhibitory PDE VII mohou také inhibovat růst nádorových buněk a hodí se proto k nádorové terapii (pro inhibitory PDE IV,

24.04.02

D. Marko a kol., Cell Biochem. Biophys, 28, od str. 75, 1998).

Dále jich lze použít k léčení sepse a k léčení poruch paměti, atherosklerózy, atopické dermatitidy a AIDS stejně jako k léčení nemocí závislých na T-buňkách (L. Li a kol., Science 283, str. 848 až 851, 1999).

Vynález se dále týká použití inhibitorů fosfodiesterázy VII k výrobě farmaceutických prostředků k léčení alergických poruch, astmatu, chronické bronchitidy, atopické dermatitidy, lupénky a jiných kožních onemocnění, zánětlivých poruch, autoimunitních chorob jako jsou například rheumatoidní arthritida, rozptýlená skleróza, Crohnova nemoc, diabetes mellitus nebo vředovitá kolitida, osteoporóza, odmítání transplantátů, sešlost, růst nádorů nebo nádorové metastázy, sepse, poruchy paměti, atherosklerózа a AIDS.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jako farmaceuticky aktivní složky pro inhibici PDE VII v humánní a ve veterinární medicině.

V obecném vzorci I znamená A alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku a s výhodou skupinu methylovou, ethylovou nebo propylovou, dále výhodněji skupinu isopropylovou, butylovou, iso-butylovou, sek-butylovou, terc-butylovou, avšak také skupinu n-pentylovou, neopentylovou, isopentylovou nebo hexylovou. V těchto skupinách 1 až 7 atomů uhlíku může být také nahrazeno atomem fluoru a/nebo chloru. Symbol A znamená proto také skupinu trifluormethylovou nebo pentafluorethylovou.

Cykloalkylová skupina má 3 až 9 atomy uhlíku a je to s výhodou například skupina cyklopentylová nebo cyklohexylová skupina.

24.04.02

Alkenylová skupina má 2 až 10 atomy uhlíku, je lineární nebo rozvětvená a je to s výhodou skupina vinylová, propenylová nebo butenylová.

Alkylencykloalkylová skupina má 4 až 10 atomů uhlíku. Příkladně se uvádí skupina methylencyklopentylová, ethylencyklopentylová, methylencyklohexylová a ethylencyklohexylová.

Vynález se jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterém alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Ig, kde zvlášť neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž znamená v obecném vzorci:

Ia	R^1	atom vodíku;
Ib	R^1 a R^2	atom vodíku;
Ic	R^1	atom vodíku a
	R^2	atom fluoru nebo chloru;
Id	R^1 a R^2	na sobě nezávisle atom vodíku nebo halogenu;
Ie	R^1 a R^2	na sobě nezávisle atom vodíku nebo halogenu,
	A^1, A^2	na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu A;
If	A^1, A^2	na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu A;
Ig	R^1 a R^2	na sobě nezávisle atom vodíku nebo halogenu,
	A^1, A^2	na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu A;
	A	alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
	Hal	atom fluoru nebo chloru.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu vzláště kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorga-

nických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a ogranické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Solí s fysiologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků obsahujících jakožto alesoň jeden inhibitor fosfodiesterázy VII sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelnou sůl a/nebo solvát pro ošetřování alergických poruch, astmatu, chronické bronchitidy, atopické dermatitidy, lupénky a jiných kožních onemocnění, zánětlivých poruch, autoimunitních chorob, jako jsou například rheumatoidní arthritida, rozptýlená skleróza, Crohnova nemoc, diabetes mellitus nebo vředovitá colitida, k ošetřování osteoporózy, odmítání transplantátů, sešlosti, růstu nádorů nebo nádorových metastáz, sepse, poruch paměti, atherosklerózy a AIDS.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla podávají v dávce přibližně 1 až 500 mg, zvláště 5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,02 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Specifická dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na o-

kamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je orální podání.

Farmaceutických prostředků se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicině. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání nebo pro podávání ve formě inhalčních sprejů a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vaselina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, dražé, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, suspenze nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Vynález se zvláště týká sloučenin obecného vzorce I uvedených v následujících příkladech a jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo solvátů jakožto PDE VII inhibitorů a jejich použití pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování alergických poruch, astmatu, chronické bronchitidy, atopické dermatitidy, lupénky a jiných kožních onemocnění, zánětlivých poruch, autoimunitních chorob, jako jsou například rheumatoidní arthritida, rozptýlená skleróza, Crohnova nemoc,

diabetes mellitus nebo vředovitá colitida, k ošetřování osteoporózy, odmítání transplantátů, sešlosti, růstu nádorů nebo nádorových metastáz, sepse, poruch paměti, atherosklerózy a AIDS.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady.

Příklady provedení vynálezu

5-[2-(2-fluor-4-hydroxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(2,4-difluorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(3-methylthiofenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(2,4-dimethoxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-amino-2-fenylvinyl]-4-methylaminokarbonyl-3-fenylisoxazol,
5-[2-fenylaminovinyl]-4-methoxykarbonyl-3-fenylisoxazol,
5-[2-(4-karboxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(4-karboxyfenylamino)vinyl]-4-methoxykarbonyl-3-fenylisoxazol,
5-[2-(5-chlor-2-hydroxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(3,4-dimethylfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)-isoxazol,
5-[2-(4-chlorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)-isoxazol,
5-(2-fenylamino)vinyl)-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(4-methoxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)-isoxazol,
5-[2-(4-karboxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)-isoxazol,
5-[2-(2-fluor-4-hydroxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(4-fluorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)-isoxazol,

24-04-02

5-[2-(3,5-dichlorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)-isoxazol,
5-[2-(3-chlorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlorfenyl)isoxazol,
5-(2-fenylaminovinyl)-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(4-chlorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)-isoxazol,
5-(2-fenylamino)vinyl]-4-methoxykarbonyl-3-(2,6-dichlorfenyl)-isoxazol,
5-[2-(4-chlorfenylamino)vinyl]-4-methoxykarbonyl-3-(2,6-dichlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(4-karboxyfenylamino)vinyl]-4-methoxykarbonyl-3-(2-chlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(2,4-difluorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(2,4-dichlorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(4-karboxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(3,5-dichlorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(4-methoxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(2,4-dimethoxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)isoxazol,
5-[2-(2-fenylfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)-isoxazol,
5-[2-(4-methylfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2,6-dichlorfenyl)-isoxazol,
5-(2-fenylaminovinyl)-4-kyano-3-(2-chlor-6-fluorfenyl)isoxazol,
5-[2-(4-karboxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlor-6-fluorfenyl)isoxazol,
5-[2-(4-chlorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlor-6-fluorfenyl)isoxazol,
5-[2-(3-methoxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-(2-chlor-6-fluorfenyl)isoxazol,

24.04.02

5-[2-(4-chlorfenylamino)vinyl]-4-methoxykarbonyl-3-(2-chlor--6-fluorfenyl)isoxazol,
5-(2-fenylaminovinyl)-4-methoxykarbonyl-3-(2-chlor-6-fluorfenyl)isoxazol,
5-[2-(2,4-dichlorfenylamino)vinyl]-4-methoxykarbonyl-3-(2--chlor-6-fluorfenyl)isoxazol,
5-(2-fenylaminovinyl)-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(3-trifluormethoxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(4-methoxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(4-methoxyfenylamino)vinyl]-4-methoxykarbonyl-3-(2--chlor-6-fluorfenyl)isoxazol,
5-[2-(3-methylthiofenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(2,4-difluorfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol,
5-[2-(2-fluor-4-hydroxyfenylamino)vinyl]-4-kyano-3-fenylisoxazol.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky:

Příklad A

Injekční ampulky

Roztok 100 g sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 l dvakrát destilované vody se nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních ampulek, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampulky uzavřou. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B

Čípky

Roztaví se směs 20 g sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII se 100 g sojového leciti-

24.04.02

nu a 1400 g kakového másla, vlije se do formiček a nechá se vychladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C

Roztok

Připraví se roztok 1 g sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku je možno používat jakožto očních kapek.

Příklad D

Mast

Smísí se 500 mg sloučeniny látky obecného vzorce I jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII s 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

Příklad E

Tablety

Ze směsi 1 kg sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se obvyklým způsobem vylisují tablety, tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F

Dražé

Obdobně jako podle příkladu E se vylisují tablety, které se pak obvyklým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy,

24.04.02

bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G

Kapsle

O sobě známým způsobem se plní do kapslí z tvrdé želatiny 2 kg sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad H

Ampule

Roztok 1 kg sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII v 60 l dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje a plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampule uzavřou. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad I

Inhalační sprej

Rozpustí se 14 g sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitoru fosfodiesterázy VII v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanizmem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střik (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

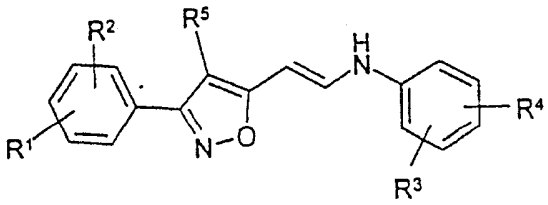
Průmyslová využitelnost

Derivát isoxazolu a jeho farmaceuticky přijatelné soli a/nebo solváty jakožto inhibitory fosfodiesterázy VII pro výrobu farmaceutických prostředků

24.04.02
PV 2002 - 1441

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát isoxazolu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R^1, R^2,
R^3, R^4 na sobě nezávisle Hal, OA^1, SA^1, A, H, $COOA^1$, CN nebo $CONA^1A^2$,

R^5 $COOA^1$, CN nebo $CONA^1A^2$,

A^1, A^2 na sobě nezávisle H, A, alkenyl, cykloalkyl nebo alkylencykloalkyl,

A skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

a jeho fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty jakožto inhibitory fosfodiesterázy VII.

2. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako inhibitory fosfodiesterázy VII alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky přijatelnou sůl a/nebo solvát.

3. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo solvátů pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování alergických

poruch, astmatu, chronické bronchitidy, atopické dermatitidy, lupénky a jiných kožních onemocnění, zánětlivých poruch, autoimunitních chorob jako jsou například rheumatoidní arthritida, rozptýlená skleróza, Crohnova nemoc, diabetes mellitus nebo vředovitá kolitida, k ošetřování osteoporózy, odmítání transplantátů, sešlosti, růstu nádorů nebo nádorových metastáz, sepse, poruch paměti, atherosklerózy a AIDS.