



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20050199 A2

HR P20050199 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

(21) Broj prijave u HR:

P20050199A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR:

01.03.2005.

(43) Datum objave prijave patenta u HR:

30.04.2006.

(86) Broj međunarodne prijave:

PCT/EP03/008677

Datum podnošenja međunarodne prijave

06.08.2003.

(87) Broj međunarodne objave:

WO 04/018451

Datum međunarodne objave

04.03.2004.

(31) Broj prve prijave: 02017976.8

(32) Datum podnošenja prve prijave: 10.08.2002.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Altana Pharma AG, Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, DE
Armin Hatzelmann, Alter Wall 3, 78467 Konstanz, DE
Johannes Barsig, Bleichenweg 11, 78467 Konstanz, DE
Degenhard Marx, Obere Reute 15, 78345 Moos, DE
Hans-Peter Kley, Hafnerstrasse 12, 78476 Allensbach, DE
Johannes A.M. Christiaans, Zevenwouden 233, 3524 CR Utrecht, NL
Wiro M.P.B. Menge, Pontanuslaan 11, 6821 HM Arnhem, NL
Jan Geert Sterk, Stadhouderslaan 38, 3583 JJ Utrecht, NL
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: NOVI DERIVATI PIRIDAZINONA

(57) Sažetak: Spojevi određene formule 1, u kojoj navedeni substituenti imaju značenje kao što je dato u opisu, su novi učinkoviti PDE4 ili PDE3/4 inhibitori.

HR P20050199 A2

OPIS IZUMA**Područje primjene izuma**

- 5 Izum se odnosi na nove derivate piridazinona, koji se koriste u farmaceutskoj industriji za proizvodnju farmaceutskih sastava.

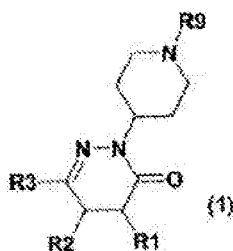
Poznata tehnička pozadina

- 10 Međunarodne patentne aplikacije WO98/31674 (=USP 6,103,718), WO99/31071, WO99/31090, WO99/47505 (=USP 6,255,303), WO01/19818, WO01/30766, WO01/30777, WO01/94319, WO02/064584, WO02/085885 i WO02/085906 prikazuje derivate ftalazinona koji imaju PDE4 inhibicijska svojstva. U međunarodnoj Patentnoj aplikaciji WO94/12461 i Europskoj patentnoj aplikaciji EP 0 763 534 3-aril-piridazin-6-one i derivati arilalkil-diazinona su opisani kao selektivni inhibitori OPDE4. Međunarodna patentna aplikacija WO93/07146 (= USP 5,716,954) prikazuje benzo i pirido
15 piridazinon i piridazintion spojeve s PDE4 inhibicijskim djelovanjem.

- U Journal of Medical Chemistry, Vol. 33, No. 6, 1990, str. 1735-1741 derivati 1,4-bis(3-okso-2,3-dihidropiridazin-6-il) benzena su opisani kao snažni inhibitori fosfodiesteraze i modulatori. U Journal of Medicinal Chemistry Vol. 45 No 12, 2002, str. 2520-2525, 2526-2533 i u Vol. 44, No. 16, 2001, str. 2511-2522 i str. 2523-2535 derivati ftalazinona su
20 opisani kao selektivni inhibitori PDE4.

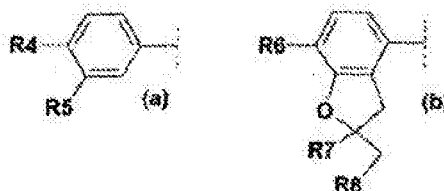
Opis izuma

- Utvrđeno je da derivati piridazinona, koji su niže detaljnije opisani, imaju iznenađujuća i osobito povoljna svojstva.
25 Izum se tako odnosi na spojeve formule 1



- 30 u kojoj
R1 je vodik ili 1-4C-alkil,
R2 je vodik ili 1-4C-alkil,
R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)
Gdje

35



- R4 je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili uglavnom substituiran s fluorom,
40 R5 je 1-8C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili uglavnom substituiran s fluorom,
R6 je 1-4C-alkoksi, 3-5C-cikloalkoksi, 3-5C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili uglavnom substituiran s fluorom,
R7 je 1-4C-alkil i
45 R8 je vodik ili 1-4C-alkil,
ili gdje su
R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koje su vezani, formiraju spiralno-spojenu 5-, 6- ili 7-čalni hidrokarbonski prsten, po izboru prekinuti s kisikom ili atomom sumpora,

- R9 je 1-4C-alkil, $-S(O)_2-R10$, $-S(O)_2-(CH_2)_n-R11$, $-(CH_2)_m-S(O)_2-R12$, $-C(O)R13$, $-C(O)-(CH_2)_n-R14$, $-(CH_2)_m-C(O)-R15$,
 Aril ili (Aril2)-1-4C-alkil,
 R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, $-N(R16)R17$, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,
 5 R11 je fenil ili $-N(R16)R17$,
 R12 je $-N(R16)R17$,
 R13 je 1-4C-alkil, hidroksikarbonil-1-4C-alkil, fenil, 2,4,6-triklorfenil, piridil, 4-etil-piperazin -2,3-dion-1-il ili
 $-N(R16)R17$, R14 je $-N(R16)R17$,
 R15 je $-N(R16)R17$, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,
 10 R16 je vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,
 R17 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20, ili R16 i
 R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil,
 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)



- 15 gdje
 R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, pirid-4-ilmetil, 2-metoksifenil, 1,1-difenilmetil, dimetil-amino-1-4C-alkil,
 dimetilaminokarbonilmetil, N-metil-piperidin-4-il, 4-morfolino-etil ili tetrahidrofuran-2-ilmetil,
 20 R18 je halogen, nitro, cijano, karboksil, 1-4C-alkil, trifluorometil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili
 pretežito substituiran s fluor, 1-4C-alkoksikarbonil, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, aminokarbonil, 1-4C-
 -alkilkarbonilamino ili mono-ili di-1-4C-alkilaminokarbonil,
 R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,
 R20 je halogen,
 25 Aril1 je pirimidin-2-il, tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il, tiazolil, imidazolil,
 furanil, piridil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,
 Aril2 je piridil, fenil, fenil substituiran s R18 i/ili R19, 2-okso-2H-kromen-7-il ili 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil,
 n je cijeli broj od 1 do 4,
 30 m je cijeli broj od 1 do 4,
 i soli tih spojeva.

1-4C-alkil je ravni lanac ili razgranati alkil radikal koji ima 1 do 4 atoma ugljika. Primjeri su butil, izobutil, sek-butil,
 tert-butil, propil, izopropil, etil i metil radikali.

1-7C-alkil je ravni lanac ili razgranati alkil radikal koji ima 1 do 7 atoma ugljika. Primjeri su heptil, izoheptil (5-metil
 heksil), heksil, izohexsil (4-metilfenil), neoheksil (3,3-dimetilbutil), pentil, izopentil (3-metilbutil), neopentil (2,2-di
 metilpropil), butil, izobutil, sek-butil, tert-butil, propil, izopropil, etil i metil radikali.

1-4C-alkoksi je radikal koji, osim na atomu kisika, sadržava ravan lanac ili razgranati radikal koji ima 1 do 4 atoma
 ugljika. Alkoksi radikali koji imaju 1 do 4 atoma ugljika a mogu se navesti u tom kontekstu su, na primjer, butoksi,
 izobutoksi, sek-butoksi, tert-butoksi, propoksi, izopropoksi, etoksi i metoksi radikali.

1-8C-alkoksi je radikal koji, osim na atomu kisika, sadržava ravni ili razgranati alkil radikal koji ima 1 do 8 atoma
 ugljika. Alkoksi radikali koji imaju 1 do 8 atoma ugljika a mogu se navesti su, na primjer, oktiloksi, heptiloksi,
 izohexiloksi (5-metilheksiloksi), heksiloksi, izohexiloksi (4-metilpentiloksi), neoheksiloksi (3,3-dimetilbutoksi),
 pentiloksi, izopentiloksi (3-metilbutoksi), neopentiloksi (2,2-dimetilpropoksi), butoksi, izobutoksi, sek-butoksi,
 tert-butoksi, propoksi, izopropoksi, etoksi i metoksi radikali.

Halogen u značenju prezentiranog izuma je brom, klor ili fluor.
 3-7C-cikloalkoksi stoji za ciklopropiloksi, ciklobutiloksi, ciklopentiloksi, cikloheksiloksi ili cikloheptiloksi, od kojih se
 ciklopropiloksi, ciklobutiloksi i ciklopentiloksi preferiraju

3-7C-cikloalkilmetoksi stoji za ciklopropilmetoksi, ciklobutilmetoksi, ciklopentilmetoksi, cikloheksilmetoksi ili
 cikloheptilmetoksi, od kojih se preferiraju ciklopropilmetoksi, ciklobutilmetoksi i ciklopentilmetoksi.

3-5C-cikloalkoksi stoji za ciklopropiloksi, ciklobutiloksi i ciklopentiloksi.

3-5C-cikloalkilmetoksi stoji za ciklopropilmetoksi, ciklobutilmetoksi i ciklopentilmetoksi.

3-7C-cikloalkil stoji za ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ili cikloheptil, od kojih se preferiraju ciklopropil i ciklopentil.

3-7C-cikloalkilmetil stoji za ciklopropilmetil, ciklobutilmetil, ciklopentilmetil, cikloheksilmetil ili cikloheptilmetil.

1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežno substituiran s fluorom je, na primjer, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoksi, perfluoretoksi, 1,2,2-trifluoretoksi i točnije, 1,1,2,2,-tetrafluoretoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, trifluormetoksi i difluormetoksi radikal, od kojih se difluormetoksi radikal preferira. «Pretežno» ovdje znači više od polovice atoma vodika 1-4C-alkoksi skupine se zamjeni s atomima fluora.

Pošto su spiralno-spojeni 5-, 6- ili 7-člani ugljikovodični prstenovi, po izboru su prekinuti s atomom kisika ili sumpora, a mogu se spomenuti ciklopentan, cikloheksan, cikloheptan, tetrahidrofuran, tetrahidropiran i tetrahidrotiofen prsten.

1-4C-alkoksikarbonil je karbonil skupina na koju su vezani jedan od gore navedenih 1-4C-alkoksi radikala. Primjeri su metoksikarbonil [$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$] i etoksikarbonil [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$] radikal.

1-4C-alkilkarbonil radikal je na primjer, propionilamino [$\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{O})\text{NH}-$] i acetilamino radikal [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$]

Mono- ili di-1-4C-alkilamino radikali sadržavaju osim na atomu dušika, jedan ili dva od gore navedenih 1-4C-alkil radikala. Preferira se di-1-4C-alkilamino radikali, osobito dimetilamino, dietilamino i diizopropilamino radikal.

Mono- ili di-1-4C-alkilaminokarbonil radikali sadržavaju osim na atomu dušika, jedan ili dva od gore navedenih 1-4C-alkilamino radikala. Primjeri koji se mogu navesti su N-metil-, N,N-dimetil-, N-etil-, N-propil-, N,N-dietil- i N-izo propilaminokarbonil radikal.

(Ari12)-1-4C-alkil radikali stoje za jedan od gore navedenih 1-4C-alkil radikala substituiranih s Ari12 radikalom. Primjeri koji se mogu navesti su pirid-3-ilmetil, pirid-4-ilmetil ili benzil radikal.

Hidroksikarbonil-1-4C-alkil stoji za jedan od gore navedenih 1-4C-radikala substituiranih s hidroksikarbonil (karboksil) radikal.

Dimetilamino-1-4C-alkil radikali stoje za jedan od gore nevedenih 1-4C-alkil radikala substituiranih s dimetilamino radikalom.

Prikladne soli za spojeve formule 1 su soli svih dodanih kiselina. Osobito treba spomenuti da se mogu izraditi farmakološki prihvatljive anorganske i organske kiseline koje se uobičajeno koriste u farmaciji. Takve prikladne u vodi topljive i netopljive soli dodanih kiselina kao što su, na primjer, klorovodična kiselina, bromovodična kiselina, fosforna kiselina, dušična kiselina, sumporna kiselina, octena kiselina, limunska kiselina, D-glukonska kiselina, benzojeva kiselina, 2-(4-hidroksibenzoil)benzojeva kiselina, maslačna kiselina, sulfosalicilna kiselina, maleinska kiselina, laurinska kiselina, fumarna kiselina, sukcininska kiselina, oksalna kiselina, emboična kiselina, stearinska kiselina, toluensulfonska kiselina, metansulfonska kiselina ili 3-hidroksi-2-naftoična kiselina, su kiseline koje se koriste u proizvodnji soli - ovisno da li se radi o mono- ili polibazičnoj kiselini i ovisno koja se sol zahtjeva - u ekvimolarnoj količini ili različitoj od nje.

Farmakološki neprihvatljive soli, koje se mogu dobiti, na primjer, kao nusprodukti tijekom proizvodnje spojeva u skladu s izumom u industrijskom omjeru, se pretvaraju u farmakološki prihvatljive soli postupcima koji su poznati stručnjacima.

Sukladno znanjima eksperta spojevi izuma kao i njihove soli mogu sadržavati, npr. kada se izoliraju u kristalnom obliku, različitu količinu otapala. U cilj izuma zbog toga su uključena sva otapala i točnije svi hidrati spojeva formule 1 kao i svi solvati i osobito svi hidrati soli spojeva formule 1.

Spojevi formule 1 koje treba naglasiti su spojevi u kojima je

R1 vodik

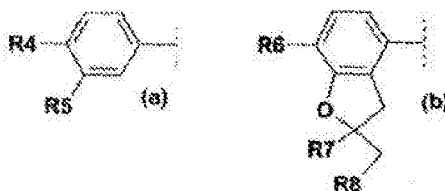
R2 vodik ili 1-4C-alkil

R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)

gdje

R4 je 1-2C-alkoksi ili 1-2C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,

R5 je 1-4C-alkoksi



R6 je 1-2C-alkoksi ili 1-2C-alkoksi koji je kompletno ili pretežito substituiran s fluorom,

R7 je metil i

R8 je vodik,

5 ili gdje

R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koji su oni vezani, formiraju spiralno-spojeni ciklopentan, cikloheksan, tetrahidrofuran ili tetrahidropiran prsten,

R9 je 1-4C-alkil, $-S(O)_2-R10$, $-S(O)_2-(CH_2)_n-R11$, $-C(O)R13$, $-C(O)-(CH_2)_n-R14$, $-(CH_2)_m-C(O)-R15$ ili (Ari12) -1-4C-alkil,

10

R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, $-N(R16)R17$, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

R11 je fenil,

R13 je 1-4C-alkil, fenil, piridil, 2,4, 6-triklorfenil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili $-N(R16)R17$,

R14 je $-N(R16)R17$,

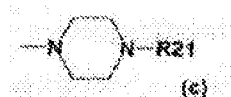
15

R15 je $-N(R16)R17$, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

R16 je vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil ili 3-7C-cikloalkilmetil,

R17 je 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil ili 3-7C-cikloalkilmetil ili R16 i R17 i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil, 1-pirolidinil-, 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)

20



gdje

25 R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, 2-metoksifenil, 1,1-difenilmetil ili N-metil-piperidin-4-il,

R18 je halogen, nitro, cijano, 1-4C-alkil, trifluorometil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom ili 1-4C-alkoksikarbonilom,

R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,

Ari12 je piridil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

30

m je cijeli broj od 1 do 2,

n je cijeli broj od 1 do 2,

i soli tih spojeva.

Preferirani spojevi formule 1 su oni, u kojima

35

R1 je vodik,

R2 je vodik ili metil,

R3 predstavlja derivate fenila formule (a)



gdje

40

R4 je 1-2C-alkoksi

R5 je 1-2C-alkoksi

R9 je $-S(O)_2-R10$, $-S(O)_2-(CH_2)_n-R11$, $-C(O)R13$, $-C(O)-(CH_2)_m-R14$, $-(CH_2)_m-C(O)-R15$ ili (ari12)-1-2C-alkil

R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, $-N(R16)R17$, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19

R11 je fenil,

45

R13 je 1-4C-alkil, fenil, 2,4,6-triklorfenil, piridil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili $-N(R16)R17$,

R14 je $-N(R16)R17$,

R15 je $-N(R16)R17$,

R16 je vodik ili 1-4C-alkil,

R17 je 1-4C-alkil, ili

50

R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil-, 1-piperidinil- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)



- gdje
 R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, 2-metoksifenil ili 1,1-difenilmetil,
 R18 je halogen, cijano, 1-4C-alkil, trifluorometil, 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito
 5 substituiran s fluorom,
 R19 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,
 Aril2 je piridil ili fenil,
 m je 1,
 n je 1,
 10 i soli tih spojeva.

Posebno preferirani spojevi formule 1 su oni u kojima

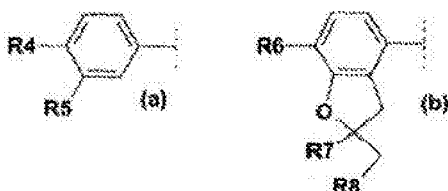
- R1 je vodik,
 R2 je vodik ili metil,
 15 R3 predstavlja derivate fenola formule (a)



- gdje
 20 R4 je metoksi,
 R5 je metoksi
 R9 je acetil, morfolin-4-ilkarbonil, piridin-3-ilmetil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-ilkarbonil, 4-metilpiperazin-1-il
 karbonil, 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonyl, 2-(morfolin-4-il)-2-okso-etil, 4-metilbenzensulfonyl, metil
 25 sulfonyl, 4-klorbenzensulfonyl, benzilsulfonyl, 4-metoksibenzensulfonyl, benzensulfonyl, 2,5-dimetoksi-benzen
 sulfonyl, 2-cijanobenzensulfonyl, tiofen-2-ilsulfonyl, 2-fluorbenzensulfonyl, 2-trifluorometoksi-benzensulfonyl,
 dimetilaminosulfonyl, benzoil, piridin-3-il-ilkarbonil, 2,4,6-triklorbenzenkarbonil, tert-butyl-aminokarbonil,
 dimetilaminokarbonilmetil, 2 (4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etil, 2-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)etanolil, 2-[4-(2
 -metoksifenil)-piperazin-1-il]etanolil ili 2-[4-(1,1-difenilmetil) piperazin-1-il]etanolil, i soli tih spojeva

30 Ostvarenje (ostvarenje A) spojeva formule 1 je ono u kojem

- R1 je vodik ili 1-4C-alkil,
 R2 je vodik ili 1-4C-alkil,
 R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)

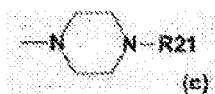


- 35
 gdje
 R4 je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,
 R5 je 1-8C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito
 40 substituiran s fluorom,
 R6 je 1-4C-alkoksi, 3-5C-cikloalkoksi, 3-5C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežno
 substituiran s fluorom,
 R7 je 1-4C-alkil
 R8 je vodik ili 1-4C-alkil,
 45 ili gdje

R7 i R8 zajedno s uključivanjem dva atoma ugljika, na koji su vezani, formiraju spitalno spojeni 5-, 6- ili 7-člani
 hidrokarbonski prsten, po izboru prekinut s atomom kisika ili sumpora

- R9 je $-S(O)_2-R10$, $-S(O)_2-(CH_2)_m-R11$, ili $-(CH_2)_m-S(O)_2-R12$,
 50 R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, $-N(R16)R17$, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19
 R11 je fenil ili $-N(R16)R17$,
 R12 je $-N(R16)R17$,

R16 je vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,
 R17 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20, ili
 R16 i R17 zajedno s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil-,
 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)



gdje

R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, pirid-4-ilmetil, 2-metoksifenil, 1,1-difenilmetil, dimetil-amino-1-4C-alkil, dimetil
 aminopkarbonilmetil, N-metil-piperidin-4-il, 4-morfolino-etil ili tetrahidrofuran-2-ilmetil,

R18 je halogen, nitro, cijano, karboksil, 1-4C-alkil, trifluorometil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili
 pretežito substituiran s fluorom, 1-4C-alkoksikarbonil, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, aminokarbonil,
 1-4C-alkilkarbonilamino ili mono- ili di-1-4C-alkilaminokarbonil,

R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,

R20 je halogen,

n je cijeli broj od 1 do 4,

m je cijeli broj od 1 do 4,

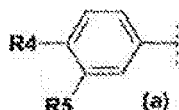
i soli tih spojeva.

Preferirani spojevi formule 1 ostvarenja A su oni u kojima

R1 je vodik,

R2 je vodik ili metil

R3 predstavlja derivate formule (a)



R4 je 1-2C-alkoksi,

R5 je 1-2C-alkoksi,

R9 $-S(O)_2-R10$ ili $S(O)_2-(CH_2)_n-R11$,

R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, -N(R16)R17, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

R11 je fenil,

R16 je vodik ili 1-4C-alkil,

R17 je 1-4C-alkil,

R18 je halogen, cijano, 1-4C-alkil, trifluorometil, 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potuno ili pretežno
 substituiran s fluorom,

R19 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,

n je 1

i soli tih spojeva.

Osonito preferirani spojevi formule 1 ostvarenja A su oni, u kojima

R1 je vodik,

R2 je vodik ili metil,

R3 predstavlja derivate fenila formule (a)



gdje

R4 je metoksi,

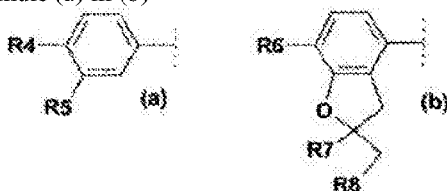
R5 je metoksi i

R9 je 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonyl, 4-metilbenzen-sulfonyl, metilsulfonyl, 4-klorbenzen-sulfonyl,
 benzil-sulfonyl, 4-metoksibenzen-sulfonyl, benzen-sulfonyl, 2,5-dimetoksibenzen-sulfonyl, 2-cijanobenzen-sulfonyl,
 tiofen-2-ilsulfonyl, 2-fluorbenzen-sulfonyl, 2-trifluorometoksi-benzen-sulfonyl ili dimetilaminosulfonyl,

i soli tih spojeva.

Sljedeće ostvarenje (ostvarenje B) spojeva formule 1 su oni u kojima

- R1 je vodik ili 1-4C-alkil,
 R2 je vodik ili 1-4C-alkil,
 R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)



- gdje
 R4 je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,
 R5 je 1-8C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,
 R6 je 1-4C-alkoksi, 3-5C-cikloalkoksi, 3-5C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežno substituiran s fluorom,
 R7 je 1-4C-alkil,
 R8 je vodik ili 1-4C-alkil,
 ili gdje
 R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koji su vezani, formiraju spiralno spojeni 5-, 6- ili 7-člani hidrokarbonski prsten, po izboru prekinut s atomom kisika ili sumpora,
 R9 je -C(O)R13, -C(O)-(CH₂)_n-R14 ili -(CH₂)_m-C(O)-R15,
 R13 je 1-4C-alkil, hidroksikarbonil-1-4C-alkil, fenil, 2,4,6-triklorfenil, piridil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,
 R14 -N(R16)R17
 R15 -N(R16)R17, fenil ili fenil substituiran s R18 i ili R19 i/ili R20,
 R16 je vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,
 R17 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20, ili
 R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidin-, 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)



- gdje
 R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, pirid-4-ilmetil, 2-metoksifenil, 1,1-difenilmetil, dimetilamino-1-4C-alkil, dimetilaminokarbonilmetil, N-metil-piperidin-4-il, 4-morfolino-etil ili tetrahydrofuran-2-ilmetil,
 R18 je halogen, nitro, cijano, karbonil, 1-4C-alkil, trifluormetil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom, 1-4C-alkoksikarbonil, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, aminokarbonil, 1-4C-alkilkarbonilamino ili mono- ili di-1-4C-alkilaminokarbonil,
 R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,
 R20 je halohen
 n je cijeli broj od 1 do 4,
 m je cijeli broj od 1 do 4,
 i soli tih spojeva.

40 Preferirani spojevi formule 1 su ostvarenja B u kojima

- R1 je vodik,
 R2 je vodik ili metil,
 R3 predstavlja derivate fenila formule (a)



- gdje
 R4 je 1-2C-alkoksi,
 R5 je 1-2C-alkoksi,
 R9 je -C(O)R13, -C(O)-(CH₂)_n-R14 ili -(CH₂)_m-C(O)-R15,
 R13 je 1-4C-alkil, fenil, 2,4,6-triklorfenil, piridil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,
 R14 -N(R16)R17
 R15 -N(R16)R17,
 R16 je vodik ili 1-4C-alkil,

R17 je 1-4C-alkil,
ili

R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil-, 1-piperidinil-, ili 1-piperazinil-prsten formule (c)



gdje

R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, 2-metoksifenil ili 1,1-difenilmetil, m je 1, n je 1, i soli tih spojeva.

Osobito preferirani spojevi formule 1 su ostvarenja B u kojima

R1 je vodik,

R2 je vodik ili metil,

R3 predstavlja derivate fenila formule (a)



gdje

R4 je metoksi,

R5 je metoksi i

R9 je acetil, morfolin-4-ilakrbonil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-ilkarbonil, 4-metilpiperazin-1-ilkarbonil, 2-(morfolin-4-il)-2-okso-etil, benzoil, piridin-3-ilkarbonil, 2,4,6-triklorbenzenkarbonil, tert-butilamino-karbonil, dimetilaminokarbonilmetil, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etil, 2-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il) etanoil, 2-[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]etanoil ili 2-[4-(1,1-difenilmetil)piperazin-1-il]etanoil

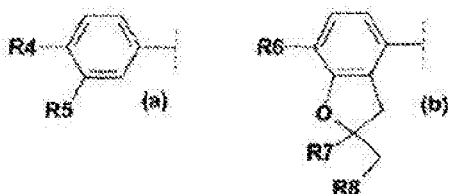
i soli tih spojeva.

Sljedeći spojevi formule 1 (ostvarenje C) su oni u kojima

R1 je vodik ili 1-4C-alkil,

R2 je vodik ili 1-4C-alkil,

R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)



gdje

R4 je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,

R5 je 1-8C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,

R6 je 1-4C-alkoksi, 3-5C-cikloalkoksi, 3-5C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežno substituiran s fluorom,

R7 je 1-4C-alkil i

R8 je vodik ili 1-4C-alkil,

ili gdje

R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koji su vezani, formiraju spiralno spojeni 5-, 6- ili 7-člani hidrokarbonski prsten, po izboru prekinut s atomom kisika ili sumpora,

R9 je vodik, 1-4C-alkil, S(O)₂-R10, S(O)₂-(CH₂)_n-R11, (CH₂)_m-S(O)-R12, -C(O)R13, -C(O)-(CH₂)_n-R14, -(CH₂)_n-C(O)-R15, aril 1 ili (aril)₂-1-4C-alkil,

R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, -N(R16)R17, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

R11 je -N(R16)R17

R12 je -N(R16)R17,

R13 je 1-4C-alkil, hidroksikarbonil-1-4C-alkil, fenil, piridil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,

R14 je -N(R16)R17,

R15 je -N(R16)R17, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,

R16 i R17 su nezavisno jedan od drugog vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20, ili R16 i R17 zajedno s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil-, 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)



gdje

R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, pirid-4-ilmetil, diitetilamino-1-4C-alkil, dimetilaminokarbonilmetil, N-metil-piperidin-4-il, 4-morfolino-etil ili tetrahydrofuran-2-ilmetil,

R18 je halogen, nitro, cijano, karboksil, 1-4C-alkil, trifluormetil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksikarbonil, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, aminokarbonil, 1-4C-alkilkarbonilamino ili mono- ili di-1-4C-alkilamino karbonil,

R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,

R20 je halogen

Aril1 je pirimidin-2-il, tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il, 1-metil-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il, tiazolil, imidazolil, furanil, piridil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

Aril 2 je piridil, fenil, fenil substituiran s R18 i/ili R19, 2-okso-2H-kromen-7-il ili 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil,

N je cijeli broj od 1 do 4,

M je cijeli broj od 1 do 4,

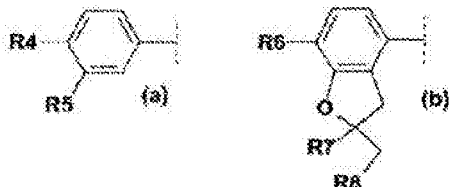
i soli tih spojeva.

Spojevi formule 1 ostvarenja C koje treba naglasiti su oni u kojima

R1 je vodik,

R2 je vodik ili 1-4C-alkil,

R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)



30

gdje

R4 je 1-2C-alkoksi ili 1-2C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,,

R5 je 1-4C-alkoksi,

R6 je 1-2C-alkoksi, ili 1-2C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,

R7 je metil i

R8 je vodik,

ili gdje

R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koji su vezani, formiraju spiralno spojeni ciklopentan, cikloheksan, tetrahydrofuran ili tetrahydropiran prsten,

R9 je vodik, 1-4C-alkil, S(O)₂-R10, -C(O)R13 ili -(CH₂)_m-C(O)-R15, aril 1 ili (aril)₂-1-4C-alkil,

R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il ili N(R16)R17,

R13 je 1-4C-alkil, fenil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,

R15 je -N(R16)R17, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,

R16 i R17 su nezavisno jedan od drugog vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20, ili R16 i R17 zajedno s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidin-, 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 4-metil-piperazin-1-il-prsten,

R18 je halogen, nitro, cijano, 1-4C-alkil, trifluormetil, 1-4C-alkoksi, ili 1-4C-alkoksikarbonil,

R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,

R20 je halogen

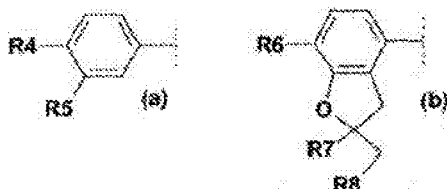
Aril1 je pirimidin-2-il, tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il, 1-metil-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il, piridil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

Aril 2 je piridil, fenil, fenil substituiran s R18 i/ili R19, 2-okso-2H-kromen-7-il ili 4-(1,2, 3-tiadiazol-4-il)fenil,

M je cijeli broj od 1 do 2,
i soli tih spojeva.

Spojevi formule 1 ostvarenja C koje treba osobito naglasiti su oni u kojima

- 5 R1 je vodik,
R2 je vodik ili metil,
R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)



10

gdje

- R4 je 1-2C-alkoksi,
R5 je 1-4C-alkoksi,
R6 je 1-2C-alkoksi,
15 R7 je metil i
R8 je vodik,
R9 je vodik, S(O)₂-R10, -C(O)R13, -(CH₂)_m-C(O)-R15, ili (aril)₂-1-2C-alkil,
R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il ili N(R16)R17,
R13 je 1-4C-alkil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili N(R16)R17,
20 R15 je -N(R16)R17,
R16 i R17 su nezavisno jedan od drugog vodik, 1-4C-alkil, ili
R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil prsten, 1-piperidinil prsten, ili 4-metil-piperazin-1-il prsten,
Aril 2 je piridil, fenil,
25 M je 1,
i soli tih spojeva.

Preferirani spojevi formule 1 ostvarenja C su oni u kojima

- 30 R1 je vodik,
R2 je metil,
R3 predstavlja derivate fenila formule (a)



35

gdje

- R4 je metoksi,
R5 je metoksi i R9 je acetil, morfolin-4-ilkarbonil, piridin-3-ilmetil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il, 4-metil piperirazin-1-il, 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonil ili morfolin-4-il-2-okso-etil, i soli tih spojeva.

40 Specijalno ostvarenje spojeva prezentiranog izuma uključuju one spojeve formule 1 u kojima R3 predstavlja derivate fenila formule (a).

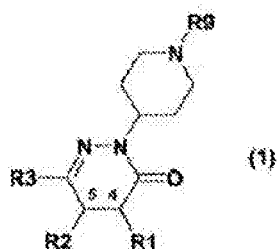
Drugo specijalno ostvarenje spojeva prezentiranog izuma uključuje one spojeve formule 1 u kojima R3 predstavlja derivate fenila formule (a) a R4 i R5 imaju značenje metoksi.

45

Daljnje specijalno ostvarenje spojeva prezentiranog izuma uključuje one spojeve formule 1 u kojima R1 je vodik, R2 je vodik ili metil, R3 predstavlja derivate fenila formule (a) i R4 i R5 imaju značenje metoksi.

50 Spojevi formule 1 mogu biti kiralni spojevi. Kiralni centri postoje u spojevima formule 1 na poziciji 4 i 5 piridazinon prstena, ako R1 i/ili R2 imaju značenje različito od vodika. U slučaju kada R3 predstavlja derivate fenila formule (b) koji je drugi kiralni centar u dihidrofuran prstenu, ako substituenti -R7 i -CH₂R8 nisu identični. Međutim, preferiraju se u vezi s tim one spojeve, u kojima substituenti -R7 i -CH₂R8 su identični ili zajedno i s uključivanjem dva atoma dušika na koji su vezani formiraju spiralno-spojeni 5-, 6- ili 7-člani hidrokarbon prsten.

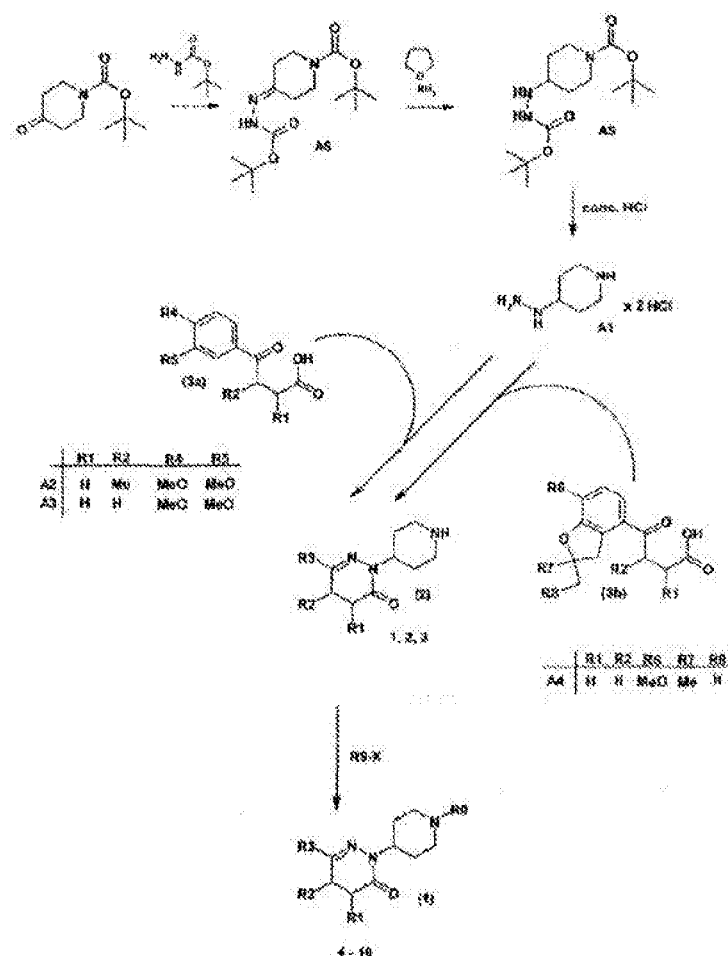
Numeriranje:



Izum uključuje sve moguće čiste diastereomere i čiste enantiomere spojeva formule 1, kao i sve njihove smjese neovisno o omjeru, uključujući racemate.

Spojevi u skladu s izumom mogu se proizvesti, na primjer, kao što je u Reakcijskoj shemi 1.

Reakcijska shema 1:



Reakcijska shema 1 pokazuje da spojevi formule 1 mogu biti, na primjer, proizvedeni polazeći od tert-butil estera 4-okso-piperidin-1-karboksilne kiseline koja reagira u prvom koraku reakcije s tert-butilkarbazatom da bi se dobio tert-butil ester 4-(tert-butoksikarbonil-hidrazono)-piperidin-1-karboksilne kiseline (polazni spoj A6). Spoj A6 se reducira s na primjer, kompleksom boran tetrahidrofuran da bi se dobio tert-butil ester 4-(N'-tert-butoksikarbonil-hidrazino)-piperidin-1-karboksilne kiseline (polazni spoj A5). Tretiranje spoja A5 s koncentriranom klorovodičnom kiselinom rezultira formiranjem piperidin-4-il-hidrazin dihidroklorid (polazni spoj A1).

Reakcija piperidin-4-il-hidrazin dihidroklorida s fenil-4-okso-maslačne kiseline formule 3a ili 3b daje piperidino derivate formule 2.

U koraku finalne reakcije oni reagiraju sa spojevima formule R9-X, gdje X predstavlja odgovarajuću ostatnu skupinu, preferirano atom klora, da se dobiju spojevi formule 1.

Odgovarajuće, konverzija se izvodi analognim metodama koje su poznate stručnjacima, na primjer, na način koji je opisan u primjerima koji slijede.

Proizvodnja fenil-4-okso-maslačne kiseline formule 3a ili 3b je poznata stručnjacima (vidi na primjer Polazne spojeve i intermedijere).

Proizvodnja spojeva formule R9-X je isto poznata stručnjacima.

Tvari u skladu s izumom su izolirane i purificirane na način poznat od prije, npr. odstranjivanjem otapala destilacijom u vakumu i rekristalizacijom ostataka dobivenih iz odgovarajućeg otapala ili izlaganjem jednoj od uobičajenih metoda purifikacija, kao što je kolonska kromatografija na odgovarajućem pomoćnom materijalu.

Soli su dobivene rastapanjem slobodnih spojeva u odgovarajućem otapalu (na primjer keton kao što je aceton, metiletilketon, ili metilizobutylketon, eter, kao što je dietil eter, tetrahidrofuran ili dioksan, klorinirani ugljikovodik, kao što je metilen klorid ili kloroform, ili alifatski alkoholi niske molekulske mase, kao što je etanol, izopropanol) koji sadržavaju odabrane kiseline, ili koja je odabrana kiselina dodana. Soli su dobivene filtracijom, precipitacijom s ne-otapalom za dodavanje soli ili evaporacijom otapala. Dobivene soli mogu se pretvoriti bazifikacijom u slobodne spojeve koji, po redu, se mogu pretvoriti u soli. Na taj način, farmakološki neprihvatljive soli mogu se pretvoriti u farmakološki prihvatljive soli.

Primjeri koji slijede detaljnije ilustriraju izum, bez ograničenja na iste. Isto tako, daljni spojevi formule 1, čija proizvodnja nije eksplicitno opisana, mogu se proizvesti na analogan način ili na način koji je poznat stručnjacima uz primjenu uobičajenih metoda proizvodnje.

Spojevi koji su navedeni u primjerima kao i njihove soli su preferirani spojevi izuma. U primjerima RT stoji za sobnu temperaturu, h za sat(e), min za minutu(e) i M.p. točku tališta.

Primjeri

Finalni produkti

1. 6-(3,4-dimetoksi-fenil)-5-metil-2-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one-hidroklorid

Smjesa od 50 mmol polaznog spoja A1, 50 mmol polaznog spoja A2 i 100 mmol trietilamina u 100 ml 1-propanola se zagrije do refluksa kroz 18 sati i kasnije evaporira. Ostatak se podijeli između diklormetana i vodenog natrij karbonata. Otopina diklormetana se osuši iznad magnezij sulfata. Dodavanje zasićene otopine klorovodične kiseline u dietil eter uzrokuje precipitaciju imenovanog spoja. M.p. 91-95°C.

2. 6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one-hidroklorid

Proizvodi se kao što je opisano za spoj 1 od polaznih spojeva A1 i A3. M.p. 227-229°C.

3. 6-(7-metoksi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one-hidroklorid

Proizvodi se kao što je opisano za spoj 1 od polaznih spojeva A1 i A4. M.p. 280°C (s dekompozicijom).

4. 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-6-(3,4-dimetoksi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one

U otopinu od 5 mmol spoja 1 i 20 mmol trietilamina u 50 ml diklormetana, 10 mmol octenog anhidrida se doda a nastala smjesa se miješa na RT. Nakon 60 min otopine se postepeno ispere s razrijeđenom klorovodičnom kiselinom i vodenim natrij acetatom Otopina se osuši iznad magnezij sulfata i evaporira. Ostatak se kristalizira iz dietil etera. M.p. 149-152°C.

5. 6-(3,4-dimetoksi-fenil)-5-metil-2-[(1-morfolin-4-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one

Proizvodi se iz spoja 1 i morfolin-4-karbonil klorida kao što je opisano za spoj 4. M.p. 137-138°C.

6. 6-(3,4-dimetoksi-fenil)-5-metil-2-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one dihidroklorid

Smjesa od 5 mmol spoja 1, 7 mmol 3-klormetil-piridin hidroklorida i 20 mmol kalij karbonata u 20 ml dimetilformamida se miješa na RT kroz 18 h. Nakon dodavanja 150 ml vode, smjesa se ekstarhira s dietil eterom. Otopina etera se osuši iznad magnezij sulfata i evaporira. Ostatak se purificira (elucijom sa smjesom etilacetata i metanola 3:1). Dodavanjem zasićene otopine klorovodične kiseline u eteru za purifikaciju frakcija uzrokuje se precipitacija imenovanog spoja. M.p. 241-244°C.

7. **1-(1-{4-[3-(3,4-dimetoksi-fenil)-6-okso-5,6-dihidro-4H-piridazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanoil)-4-etil-piperazin-2,3-dione**
 Proizvodi se iz spoja 2 i 4-etil-2,3-diokso-piperazin-1-karbonil klorida kao što je opisano za spoj 4. M.p. 201-203°C.
- 5 8. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-[1-(4-metil-piperazin-1-il)-metanoil]-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one hidroklorid**
 Proizvodi se iz spoja 2 i 4-metil-piperazin-1-karbonil klorida kao što je opisano za spoj 4. Nakon evaporacije otopine diklormetana, ostatak se rastopi u etil acetatu i doda zasićena otopina klorovodične kiseline u eteru da se uzrokuje precipitacija imenovanog spoja. Rekristalizacija se izvodi iz smjese metanola i etil acetata. M.p. 151-154°C.
- 10 9. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz spoja 2 i 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonil klorid kao što je opisano za spoj 4. M.p. 191-193°C.
- 15 10. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(2-morfolin-4-il-2-okso-etil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2-piridazin-3-one hidroklorid**
 Proizvodi se iz spoja 2 i 2-klor-1-morfolin-4-il-etanon kao što je opisano za spoj 6. M.p. 145-148°C.
- 20 11. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz 4-toluensulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 179-184°C.
- 25 12. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz metilsulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 164-166°C.
- 30 13. **2-[1-(4-klor-benzensulfonil-piperidin-4-il)-6-(3,4-dimetoksi-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz 4-klor-benzensulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 185-186°C.
- 35 14. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-(1-fenilmetansulfonil-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz fenilmetansulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 114°C.
- 40 15. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(4-metoksi-benzensulfonil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz 4-metoksi-benzensulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 197-198°C.
- 45 16. **2-(1-benzensulfonil-piperidin-4-il)-6-(3,4-dimetoksi-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz benzensulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 188-190°C.
- 50 17. **2-[1-(2,5-dimetoksi-benzensulfonil)-piperidin-4-il]-6-(3,4-dimetoksi-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz 2,5-dimetoksi-benzensulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 184-185°C.
- 55 18. **2-{4-[3-(3,4-dimetoksi-fenil)-6-okso-5,6-dihidro-4H-piridazin-1-il]-piperidin-1-sulfonil}-benzonitril**
 Proizvodi se iz 2-cijano-benzensulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 158-160°C.
- 60 19. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz 2-tiofen sulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 178-179°C.
- 65 20. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(2-fluor-benzensulfonil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz 2-fluor-benzensulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 198-199°C.
- 70 21. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(2-trifluormetoksi-benzen-sulfonil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz 2-trifluormetoksi-benzensulfonil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 118-119°C.
- 75 22. **4-[3-(3,4-dimetoksi-fenil)-6-okso-5,6-dihidro-4H-piridazin-1-il]-piperidin-1-sulfonska kiselina dimetilamid**
 Proizvodi se iz dimetilsulfamoil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 103-106°C.
- 80 23. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(1-fenil-metanoil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz benzoil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 152-154°C.
- 85 24. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-[1-(1-piridin-3-il-metanoil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz nikotinoil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 162-164°C.
- 90 25. **6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-(1-[1-(2,4,6-triklor-fenil)-metanoil]-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one**
 Proizvodi se iz 2,4,6-triklorbenzoil klorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 156-159°C.
- 95 26. **4-[3-(3,4-dimetoksi-fenil)-6-okso-5,6-dihidro-4H-piridazin-1-il]-piperidin-1-karboksilna kiselina tert-butilamid**

Proizvodi se iz tert-butil izicijanata i spoja 1 kao što je opisano za spoj 4. M.p. 76-78°C.

27. 2-{4-[3-(3,4-dimetoksi-fenil)-6-okso-5,6-dihidro-4H-piridazin-1-il]-piperidin-1-il}-N,N-dimetilacetamid hidroklorid
Proizvodi se iz 2-klor-N,N-dimetilacetamida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 6. M.p. 121-122°C.

28. 6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etil]-piperidin-4-il}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one dihidroklorid
Proizvodi se iz 2-klor-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanon hidroklorida i spoja 1 kao što je opisano za spoj 6. M.p. 194-199°C.

29. 6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-{1-[2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etanoil]-piperidin-4-il}-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one dihidroklorid
Proizvodi se iz 1-piridin-4-il-piperazina i polaznog spoja A7 kao što je opisano za spoj 6. M.p. 98-99°C.

30. 6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-(1-{2-[4-(2-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one dihidroklorid
Proizvodi se iz 1-(2-metoksi-fenil)-piperazina i spoja A7 kao što je opisano za spoj 6. M.p. 109-110°C.

31. 6-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-(1-{2-[4-(1,1-difenil-metil)-piperazin-1-il]-etanoil}-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one dihidroklorid
Proizvodi se iz 1-(1,1-difenil-metil)-piperazina i spoja A7 kao što je opisano za spoj 6. M.p. 126-127°C.

Polazni spojevi i intermedijeri

A1. pipreridin-4-il-hidrazin dihidroklorid

Smjesa od 0.1 mmol 4-(N'-tert-butoksikarbonil-hidrazino)-piperidin-1-karboksilne kiseline i tert-butil estera (polazni spoj A5) i 150 ml koncentrirane klorovodične kiseline se zagrije na 90°C kroz 60 min nakon čega se bistra otopina evaporira. Ostatak se ispere s tetrahidrofuranom, odfiltrira i osuši u vakumu. M.p. 256-259°C.

A2. 4-(3,4-dimetoksi-fenil)-3-metil-4-okso-maslačna kiselina

Proizvede se u skladu s Haworth and Woodcock; J.Chem.Soc. 1938, 809-811.

A3. 4-(3,4-dimetoksi-fenil)-okso-maslačna kiselina

Proizvede se u skladu s M.S.Y. Khan and Anees A. Siddiqui; Indian J.Chem.Section B, 2000, 39, 614-619.

A4. 4-(7-metoksi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-4-okso-maslačna kiselina

Proizvede se analogno s (cis)-2-(2,3-dihidro-7-metoksibenzofuran-2-spiro-1'-ciklopentan-4-karbon-il)-1,2,3,6-tetrahidro benzojevom kiselinom kao što je opisano u WO99/31090 polazeći od 4-brom-7-metoksi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurana i sukcinin anhidrida. M.p. 125-126°C.

A5. 4-(N' -tert-butoksikarbonil-hidrazino)-piperidin-1-karboksilne kiselina tert-butil ester

150 ml otopine borhidrida u tetrahidrofuranu (1.0 mol/l) polako se dodaje u otopinu od 0.12 mola 4-(tert-butoksikarbonil-hidrazono)-piridin-1-karboksilna kiselina tert-butil (polazni spoj A6) u 100 ml suhog tetrahidrofurana. Nakon završenog dodavanja, smjesa se miješa kroz sljedećih 30 min nakon čega se dodaje 100 ml vode da bi se razgradio suvišak borhidrida. Kasnije se tetrahidrofuran evaporira a nastala vodena otopina se ekstrahira s dietil eterom. Nakon sušenja otapala iznad magnezij sulfata, eter se evaporira. M.p. 112-115°C.

A6. 4-(tert-butoksikarbonil-hidrazono)-piperidin-1-karboksilna kiselina tert-butil ester

Smjesa od 0.15 mola 4-okso-piperidin-1-karboksilna kiselina tert-butil estera i 0.15 mola tert-butilkarbazata u 250 ml heksana se miješa kroz 18 sati na RT. Precipitat se odfiltrira i osuši u vakumu. M.p. 172-174°C.

A7. 2-[1-(2-klor-etanoil)-piperidin-4-il]-6-(3,4-dimetoksi-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-one

Otopini od 20 mmol kloracetil klorida u 50 ml diklormetana se dodaje polako otopina od 15 mmol spoja 1 i 40 mmol trietilamina u 150 ml diklormetana na 0°C. Nakon završenog dodavanja, smjesa se ispere postepeno s razrijeđenom klorovodičnom kiselinom i s vodenim natrij karbonatom, osuši iznad magnezij sulfata i evaporira. Spoj se kristalizira iz etil acetata. M.p. 116-117°C.

Komercijalne prednosti

Spojevi u skladu s izumom imaju vrijedna farmakološka svojstva koja ih čine komercijalno iskoristivim. Kao selektivni inhibitori tipa 4 ili tipa 3 i 4 ciklične nukleotide fosfodiesteraze (PDE4, PDE3/4), pogodni su s jedne strane kao bronhijalni terapeutici (za tretiranje opstrukcija zračnih putova zbog njihovog dilatacijskog djelovanja i stimulacijskog djelovanja na cilije ali i zbog njihovog respiratorv rate i respiratory drive-increasing djelovanja), ali s druge strane

posebno su pogodni za tretiranje poremećaja upalne prirode, npr. zračnih putova (profilaksa astme), kože, crijeva, oči i spojnice, koji su posredovani posrednicima kao što su interferoni, membrane iz obitelji faktora tumora nekroze, interleukini, kemokini, faktora stimulacije kolona, faktora rasta, mediatora lipida (npr. inter alia, PAF; platelet-activating factor), bakterijski faktori (npr. LPS), imunoglobulini, slobodni radikali kisika i povezani slobodni radikali (npr. dušikov monoksid NO), bigeni amini (npr. histamin, serotonin), kinini (npr. bradikinin), neurogeni medijatori (kao što je spoj P, neurokinin) proteini kao, na primjer, granularni sadržaj leukocita (inter alia kationski proteini eozinofila) i adherentni proteini (npr. integrini). Spojevi u skladu s izumom imaju relaksacijsko djelovanje na glatke mišiće, npr. područje bronhijalnog sustava, cirkulaciju krvi, i učinak na pasažu urina. Nadalje, imaju djelovanje na porast frekvencije čilija, na primjer u bronhijalnom sustavu.

Zbog njihovih PDE inhibicijskih svojstava, spojevi u skladu s izumom mogu se koristiti ka terapeutici u humanoj i veterinarskoj medicini, gdje se mogu koristiti, na primjer, za tretiranje ili prevenciju slijedećih bolesti: akutnih i kroničnih (osobito upalnih i alergeni-induciranih) respiratornih poremećaja različitog prijekla (bronhitis, alergijski bronhitis, bronhialna astma, emfizem, COPD); poremećaji povezani s oštećenjem funkcije ćelija ili povećanjem potrebe za ćelijarnim čišćenjem (bronhitis, mukoviscidosis), dermatoze (osobito proliferativnog, inflamatornog ili alergijskog tipa) kao što su, na primjer, psorijaza (vulgaris), toksični i alergijski kontaktni ekcem, atopični ekcem, seboroični ekcem, lišaj obični, opekotine od sunca, pruritus u anogenitalnom području, alopecia areata, hipertropični ožiljak, diskoidni lupus, folikularna i raširena piodermija, endogene i eksogene akne, akne rosacee i drugi proliferativni, inflamatorni i alergijski poremećaji kože; poremećaji koji su bazirani na prekomjernom otpuštanju TNF i leukotriena, tj. na primjer, poremećaji artritisa tipa (reumatoidni artritis, reumatoidni spondilitis, osteoartritis i drugi artritički uvjeti), sistemski lupus eritematosus, poremećaji imunog sustava (AIDS), uključujući encefalopatije povezane s AIDS-om, autoimune poremećaje kao što su diabetes melitus (tip 1, autoimuni diabetes), multipla skleroza i demielinizacijske bolesti inducirane virusima, bakterijama i parazitima, cerebralna malarija ili Lyme's bolest, simptomi šoka [septički šok, endotoksinski šok, Gram-negativna sepsa, toksični šok sindrom i ARDS (sindrom respiratorne izmorenosti odraslih)] i isto generalizirane upale gastrointestinalnog područja (Crohn-ova bolest i ulcerativni kolitis); poremećaji koji su bazirani na alergijskim i/ili kroničnim, nepravilnim imunološkim reakcijama u području gornjih dišnih putova (ždrijelo, nos) i susjedna područja (paranasalni sinusi, oči), kao što je, na primjer, alergijski rinitis/sinusitis, kronični rinitis/sinusitis, alergijski konjunktivitis i nazalni polipi; i isto poremećaji centralnog nervnog sustava kao što je poremećaji memorije i Alzheimer-ove bolesti, kandidijaza, leišmanioza i lepra.

Zbog njihovog vazorelaksacijskog djelovanja, spojevi u skladu s izumom mogu se isto koristiti za tretiranje poremećaja visokog krvnog tlaka različitog porijekla kao što su, na primjer, pulmonalnog visokog krvnog tlaka i popratnih simptoma povezanih s time, za tretiranje erektilnih disfunkcija ili kolika bubrega i uretera u vezi s bubrežnim kamencima.

Zbog njihovog cAMP-povišenog djelovanja, međutim, može se isto koristiti kod poremećaje srca koji se mogu tretirati s PDE inhibitorima, kao što su, na primjer, insuficijencije srca, i isto antitrombotično, pločastih agregacija-inhibicijska tvar.

Izum se nadalje odnosi na metodu za tretiranje sisavaca uključujući ljude koji pate od jedne od gore navedenih bolesti. Metoda sadržava aplikaciju bolesnim sisavcima terapijski učinkovite i farmakološki prihvatljive količine jednog ili više spojeva u skladu s izumom.

Izum se dalje odnosi na spojeve u skladu s izumom za upotrebu u tretiranju i/ili prevenciji bolesti, točnije navedenih bolesti.

Izum se isto odnosi na upotrebu spojeva u skladu s izumom za proizvodnju farmaceutskih sastava koji se koriste za tretiranje i/ili prevenciju navedenih bolesti.

Izum se nadalje odnosi na farmaceutske sastave za tretiranje i/ili prevenciju navedenih bolesti a koji sadržavaju jedan ili više spojeva u skladu s izumom.

Daljni predmet izuma je komercijalni produkt, koji sadržava uobičajeno sekundarno pakovanje, primarno pakovanje sadržava farmaceutski sastav (na primjer ampule ili blister pakovanje) i, ako se zahtjeva, informativni letak, farmaceutski sastav pokazuje antagonistično djelovanje protiv fosfodiesteraze cilične nukleotide tipa 4 ili tipa 3 i 4 i dovodi do slabljenja simptoma bolesti koji su povezani s fosfodiesteraza ciličnih nukleotida tipa 4 ili tipova 3 i 4, i odgovarajući farmaceutski sastav za prevenciju ili tretiranje oboljenja koja su povezana s fosfodiesterazom cilične nukleotide tipa 4 ili tipa 3 i 4 su indicirana za sekundarno pakovanje i/ili za informativni letak komercijalnog produkta, a farmaceutski sastav sadržava jedan ili više spojeva formule 1 u skladu s izumom. Sekundarno pakovanje, primarnog pakovanja koje sadržava farmaceutski sastav i informativni letak na drugi način udovoljava što se odnosi na standard stručnjaka za farmaceutske sastave ovog tipa.

Korisno za, spojeve u skladu s izumom su isto odgovarajuće kombinacije s drugim tvarima koje se odnose na stimulaciju cAMP, kao što su prostaglandini (PGE2, PGI2 i prostociklin) i njihovi derivati, direktni stimulatori ciklaze kao što su forskolin i srodne tvari, ili tvari koje indirektno stimuliraju adenilat ciklazu, kao što su katekolamini i antagonisti adrenergičnih receptora, točnije beta-mimetici. U kombinaciji, zbog njihovog cAMP degradacija-inhibicijskog djelovanja, oni u tom slučaju pokazuju sinergistično, superaditivno djelovanje. Oni postaju vodeći, na primjer, u njihovoj upotrebi u kombinaciji s PGE2 za tretiranje pulmonalne hipertenzije.

Farmaceutski sastavi se proizvode procesom koji je poznat i blizak stručnjacima. Kao farmaceutski sastavi, spojeva u skladu s izumom (=aktivni spojevi) se isto koriste kao i, ili preferirano u kombinaciji s odgovarajućim farmaceutskim pomoćnim tvarima i/ili ekscipijensima, npr. u obliku tableta, obloženih tableta, kapsula, dražeja, supozitorija, flastera (npr. kao TTS), emulzija, susepnzija, gelova ili otopina, poželjno je da je sadržaj aktivnog spoja između 0.1 i 95% i gdje, određenim izborom pomoćnih tvari i/ili ekscipijensa, oblik za farmaceutsku aplikaciju (npr. oblik da odgođeno otpuštanje ili enterični oblik) točno je prilagođen za aktivni spoj i/ili se može postići odabrani početak djelovanja.

Stručnjacima su poznata pomoćna sredstva ili ekscipijensi koji su pogodni za odabranu farmaceutsku formulaciju zbog njegovog/njezinog znanja. Osim otapala, mogu se koristiti tvari za formiranje gela, baze za masti i drugi ekscipijensi za aktivni spoj, na primjer antioksidansi, sredstva za dispergiranje, sredstva za emulgiranje, sredstva za otapanje, sredstva za bojenje, sredstva za stvaranje kompleksa ili pospješivači prodiranja.

Aplikacija farmaceutskih sastava u skladu s izumom mogu se izvesti bilo kojim prihvatljivim načinom aplikacije koji je dostupan u struci. Ilustrativni primjeri odgovarajućeg načina aplikacije uključuju intravenoznu, oralnu, nazalnu, parenteralnu, topičnu, transdermalnu i rektalnu aplikaciju. Preferira se oralna aplikacija.

Za tretiranje poremećaja respiratornog trakta, spojevi u skladu s izumom se preferirano apliciraju inhalacijom u obliku aerosola; čestice aerosola čvrstog, tekućeg ili mješanog sastava preferirano imaju promjer 0.5 do 10 µm, prednost imaju 2 do 6 µm.

Stvaranje aerosola može se izvesti, na primjer, pritiskanjem-driven jet atomizera ili ultrazvučnog atomizera, ali prednost imaju propellant-driven metered aerosoli ili propellant-free aplikacija mikroniziranog aktivnog spoja za inhalacijske kapsule.

Ovisno o korištenom sustavu za inhalaciju, osim za aktivne spojeve oblici za aplikaciju dodatno sadržavaju zahtjevane ekscipijense, kao što su, na primjer, propelenti (npr. frigen u slučaju doziranje aerosola), površinski aktivne spojeve, sredstva za emulgiranje, stabiliziranje, konzerviranje, korekciju okusa, punila (npr. laktoza u slučaju praškastih inhalatora) ili, ako se zahtjeva, druge aktivne spojeve.

U svrhu inhalacije, veliki broj aparatura je dostupan s optimalnom veličinom čestica koje se mogu proizvesti i aplicirati, upotrebom inhalacijske tehnike koja je najbolja moguća za pacijenta. Osim upotrebe adaptera (spacera, ekspandera) i pear-shaped containera (npr. Nebulator[®], Volumatic[®]), i automatic device puffer spray (Autohaler[®]) za doziranje aerosola, točnije u slučaju praškastih inhalatora, brojna tehnička rješenja su dostupna (npr. Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler" ili inhalator opisan u European Patent Application EP 0 505 321), upotreba kojih daje optimalnu aplikaciju aktivnog spoja.

Za tretiranje dermatoza, spojevi u skladu s izumom se točnije apliciraju u obliku farmaceutskih sastava koji su pogodni za topičnu aplikaciju. Za proizvodnju farmaceutskih sastava, spojevi u skladu s izumom (=aktivni spoj) se preferirano miješaju s odgovarajućim farmaceutskim pomoćnim tvarima i osim toga daju odgovarajuću farmaceutsku formulaciju. Odgovarajuće farmaceutske formulacije su, na primjer, prašci, emulzije, suspenzije, sprejevi, ulja, pomasti, masne pomasti, kreme, paste, gelovi ili otopine.

Farmaceutski sastavi u skladu s izumom se proizvode postupcima koji su poznati stručnjacima. Doziranje aktivnih spojeva izvodi se na način uobičajeno važnim za PDE inhibitore. Takvi oblici za topičku aplikaciju (kao što je, na primjer, pomast) za tretiranje dermatoza koje sadržavaju aktivne spojeve u koncentraciji od, na primjer 0.1-99%. Doza za aplikaciju inhalacijom je obično između 0.1 i 3 mg po danu. Uobičajena doza u slučaju sistemske terapije (p.o. ili i.v.) je između 0.01 i 10 mg po kilogramu po danu.

Biolška ispitivanja

Sekundarni mesenger ciklične AMP (cAMP) je poznat kao inhibitor inflamatornih stanica i stanica odgovornih za imunološki odgovor. PDE4 izoenzim je široko rasprostranjen u stanicama povezanim s inhibicijom i širenjem infalmatornih bolesti (H Tenor i C Schudt, u "Phosphodiesterase inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press 1996); rezultati inhibicije u porastu koncentracije intracelularne ciklične AMP i tako i inhibicije celularne aktivacije (JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127-162, 2000).

Antiinfalamtorni potencijal PDE4 inhibitora in vivo opisan je na različitim modelima životinja (MM Teixeira, TIPS 18: 164-170, 1997). Za ispitivanje PDE4 inhibicije na staničnom nivou (in vitro), veliki broj proinflammatory odgovora može se mjeriti. Primjeri su superoksid proizvodnja neutrofilnih (C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991) ili eozinofilnih (A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1995) granulocita, koji se mogu mjeriti kao luminolom izmjenjena hemiluminiscencija, ili sinteza alfa faktora tumorske nekroze (TNF α) u monocitima, makrofagima ili dendritičnim stanicama (Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1997 i Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1999). Imunomodulatorni potencijal PDE4 inhibitora nadalje postaje očit s inhibicijom odgovora T-stanice kao što su sinteza citokina ili proliferacija (DM Essavan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1999). PDE4 inhibicija sa spojevima u skladu s izumom je tako centralni indikator supresije inflamatornih procesa.

Neke od stanica uključenih u inflamatorne procese sadržavaju, osim za PDE4, i PDE3 izoenzime koji slično pretvaraju ukupni cAMP metabolizam tih stanica. Primjeri su endotelijelne stanice, mastociti, T-stanice, makrofagi i dendritične stanice. U tom tipu stanica, inhibicijsko djelovanje PDE4 inhibitora mogu se izmjeniti s dodatnom inhibicijom PDE3. U slučaju (respiratornih) stanica glatke muskulature, inhibicija PDE3 djelovanje je dalje značajno za (bronho)relaksaciju (A Hatzelmann et al., u "Phosphodiesterase inhibitors", 147-160, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996).

Metoda mjerenja inhibicije PDE3 i PDE4 aktiviteta

Metoda A:

PDE aktivitet se određuje u skladu s Thompson et al., (Adv Cycl Nucl Rers 10: 69-92, 1979) s nekim modifikacijama (Bauer and Schwabe, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 311: 193-198, 1980). Uzorci za testiranje sadržavaju 20 mM Tris (pH 7.4), 5 mM MgCl₂, 0.5 μ M cAMP ili cGMP, [³H]cAMP ili [³H]cGMP (oko 30 000 cpm/uzorak), PDE izoenzim-specifični aditivi niže detaljno opisani, navode koncentracije inhibitora i alikvota otopine enzima u ukupnom volumenu uzorka od 200 μ l. Serija razrjeđenja spojeva u skladu s izumom je pripremljena u DMSO i dalje razrijeđena u uzorcima [1:100 (v/v)], da se dobije tražena krajnja koncentracija inhibitora u DMSO koncentraciji od 1% (v/v), koja za njezin dio ima samo kratak učinak na PDE djelovanje.

Nakon predinkubacije na 37°C kroz 5 minuta, reakcija počinje dodavanjem substrata (cAMP ili cGMP). Uzorci se inkubiraju na 37°C kroz daljnjih 15 min. Reakcija se završi dodavanjem 50 μ l 0.2 N HCl. Nakon hlađenja na ledu kroz 10 min i dodavanja 25 μ g 5'-nukleotidaze (zmijski venom od Crotalus atrox), smjesa se ponovo inkubira na 37°C kroz 10 min i uzorci se potom apliciraju u QAE Sephadex A-25 kolone (uzorak volumena 1 ml). Kolone se eluiraju s 2 ml 30 mM amonij formata (pH 6.0). Radioaktivnost eluata se mjeri i korigira s odgovarajućom slijepom probom (mjereno u prisutnosti denaturiranog proteina); vrijednost slijepe probe je manja od 5% ukupne radioaktivnosti. U navedenom slučaju omjer hidrolizirane nukleotide prelazi 30 % originalne koncentracije substata.

PDE3 (cGMP-inhibiran) ispitan je u homogenatu humanih trombocita (vidi Schudt et al., Biochem Pharmacol 1991: 42, 153-162) upotrebom cAMP ili cGMP kao substrata.

PDE4 (cAMP-specifični) ispitan je u citosolu humanih polimorfonuklearnih leukocita (PMNL) [izolirani iz koncentrata leukocita, vidi Schudt et al., Arch Pharmacol 1991: 34_4, 682-690] upotrebom cAMP kao substrata. PDE3 inhibitor motapizon (1 μ M) se koristi za supresiju PDE3 aktiviteta koji potječe od kontaminiranih trombocita IC₅₀ vrijednost se određuje iz koncentracij a-inhibicija krivulje nelinearnom regresijom.

Metoda B:

cDNA za PDE3A1 (GB br. U36798) je izoliran u drugom koraku upotrebom PCR. A 3' terminalni cDNA fragment PDE3A1 je amplificiran iz cDNA masne stanice (Clontech, Palo Alto) upotrebom primera OZ 458 (5'-AAAGTCGAC TCACTGGTCTGGCTTTTGG -3') i OZ 457 (5'- GTCGACCAGGTGCCCTCGCTA-3'). 5' terminalni fragment cDNA PDE3A1 je amplificiran iz Placenta cDNA (Clontech, Palo Alto) upotrebom primera OZ 455 (5'-ATGGCAGTGCCCG GCGACGCT -3') i OZ 456 (5'-GTCGACTTTGCTTTTGTAGCCT -3'). PCR produkti su klonirani u pPCR2.1-Topo (Invitrogen, Groningen, NL) pod standardnim uvjetima (upute proizvođača). 3' fragment se isječe s HindIII i klonira u HindIII mjesto konstrukta koji nosi 5' fragment. Cijeli ORF se subklonira u pBackPak9 (Clontech, Palo Alto) upotrebom EcoRI. Aminokiselina 12 je aspartinska kiselina slična u sekvenciji GB br. AJ005036, aa 69 i aa 110 su odgovarajući serin i glicin slične u obje sekvencije GB br. AJ005036 i GB br. M91667. PDE4B2 (GB br. M97515) je poklon prof. M.Conti (Stanford University, USA). On je amplificiran iz originalnog plazmida (pCMV5) preko PCR s primerima Rb9 (5'-GCCAGCGTGCAAATAATGAAGG-3') i Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3') i kloniran u pCR-bac vektor (Invitrogen, Groningen, NL).

Rekombinirani bakulovirus se proizvode načinom homologne rekombinacije u SF9 stanicama insekta. Ekspresija plazmida ima kontraučinak na Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, NL) ili baculo-Gold DNA (Pharming, Hamburg) upotrebom standardnog protokola (Pharming, Hamburg). Supernatant WT virus-free rekombiniranog virusa je

odabran upotrebom metode analize plakova. Nakon toga, supernatant visokog titra virusa se proizvodi amplifikacijom 3 puta. PDEs se ekspresira u SF21 stanicama s infekcijom 2×10^6 stanica/ml s MOI (multiplicity of infection) između 1 i 10 u serum-free SF900 mediju (Life Technologies, Paislev, UK). Stanice se kultiviraju na 28°C kroz 48-72 sati, nakon čega se sakupe u kuglice kroz 5-10 min na 1000 g i 4°C.

5

SF21 stanice insekta se resuspendiraju, na koncentraciju aproksimativno 10^7 stanica/ml, u led-ohlađenom (4°C) puferu za homogenizaciju (20 mM Tris, pH 8.2, sadržava sljedeće dodatke: 140 mM NaCl, 3.8 mM KCl, 1mM EGTA; 1 mM $MgCl_2$, 10 mM β -merkaptoetanol, 2 mM benzamidina, 0.4 mM Pefablock, 10 μ M leupeptina, 10 μ M pepstatin A, 5 μ M inhibitora tripsina) i razoriti s ultrazvukom. Homogenat se potom centrifugira kroz 10 min na 1000xg i supernatant se čuva na -80°C sve do upotrebe (vidi dolje). Sadržaj proteina se određuje Bradfor-ovom metodom (BioRad, Minhen) upotrebom BSA kao standarda.

10

PDE3A1 i PDE4B2 aktivitet se inhibira s navedenim spojevima u modificiranom SPA (scintillation proximity assay) testom, nabavljenim od Amersham Biosciences (vidi uputu za upotrebu „fosfodiesteraza [3H]cAMP SPA enzimska analiza, oznake TRKQ 7090"), izvodi se u mikrotitarskim pločama s 96 bunarića (MTP's). Test volumen je 100 μ l i sadržava 20 mM Tris pufera (pH7.4), 0.1 mg BSA (bovine serum albumin)/ml, 5 mM Mg^{+2} , 0.5 μ M cAMP (uključujući oko 50,000 cpm [3H]cAMP), 1 μ l razrijeđenog određenog spoja u DMSO i u suvišku rekombiniranog PDE (1000xg supernatant, vidi gore) da bi se osiguralo 10-20% cAMP i pretvorilo u navedenim eksperimentalnim uvjetima. Finalna koncentracija DMSO u analizi (1% v/v) u suštini ne djeluje na aktivitet ispitivanog PDEs. Nakon predinkubacije od 5 min na 37 °C, reakcija počinje s dodavanjem substrata (cAMP) i inkubira se kroz daljnjih 15 min; nakon toga se prekida s dodavanjem SPA beads (50 μ l). U skladu s uputama proizvođača, SPA beads treba predhodno resuspendirati u vodi, tako da razrjeđenje bude 1:3 (v/v) u vodi; razrijeđena otopina isto sadržava 3mM IBMX za osiguravanje potpunog prekidanja aktiviteta PDE. Nakon što se beads sedimentira (>30 min), MTP's se analizira u komercijalno dostupnom priboru za detekciju luminiscencije. Odgovarajuća IC_{50} vrijednost spojeva za inhibiciju PDE aktiviteta se određuje iz krivulje koncentracija-učinak na način ne-linearne regresije.

20

25

Određena inhibicijska vrijednost za spojeve u skladu s izumom slijedi iz sljedeće Tablice 1, u kojoj brojevi spojeva odgovaraju brojevima primjera.

30

Inhibicijska vrijednost spojeva 1-22 i 27 određeni su u skladu s Metodom A. Inhibicijska vrijednost spojeva 23-26, 28 i 29-31 određena je u skladu s Metodom B.

Tablica 1

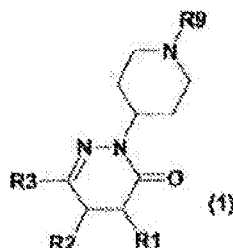
Inhibicijsko djelovanje PDE4 i PDE3 [mjereno kao $-\log[IC_{50} \text{ (mol/l)}$]

35

Spoj	PDE4 inhibicija	PDE3 inhibicija
4	8.00	5.76
5	7.89	5.75
e	8.39	5.23
7	8.96	<5
8	7.71	<5
9	7.53	6.61
10	7.17	5.35
11	8.03	6.3
12	7.8	6.6
14	8.2	6.6
15	7.8	6.3
17	7.8	6.8
18	8.0	7.1
19	8.3	6.9
20	8.4	6.8
21	8.5	7.0
23	8.1	6.9
25	8.6	7.8
27	9.2	<5
28	7.7	<5
29	7.8	5.5
31	7.4	5.4

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spojevi naznačeni time, da su formule 1

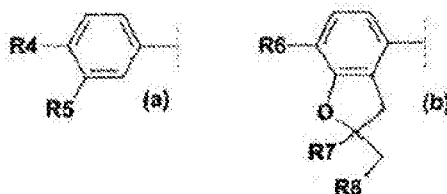


5 u kojoj

R1 je vodik ili 1-4C-alkil,

R2 je vodik ili 1-4C-alkil,

R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)



10 gdje

R4 je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili uglavnom substituiran s fluorom,

R5 je 1-8C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili uglavnom substituiran s fluorom,

15 R6 je 1-4C-alkoksi, 3-5C-cikloalkoksi, 3-5C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,

R7 je 1-4C-alkil i

R8 je vodik ili 1-4C-alkil,

ili gdje su

20 R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koje su vezani, formiraju spiro-spojenci 5-, 6- ili 7-člani hidrokarbonski prsten, po izboru prekinuti s kisikom ili atomom sumpora,

R9 je 1-4C-alkil, -S(O)₂-R10, -S(O)₂-(CH₂)_n-R11, -(CH₂)_m-S(O)₂-R12, -C(O)R13, -C(O)-(CH₂)_n-R14, -(CH₂)_m-C(O)-R15,

Aril1 ili (Aril2)-1-4C-alkil

25 R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, N(R16)R17, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

R11 je fenil ili -N(R16)R17,

R12 je -N(R16)R17,

R13 je 1-4C-alkil, hidroksikarbonil-1-4C-alkil, fenil, 2,4,6-triklorfenil, piridil, 4-etil-piperazin -2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,

30 R14 je -N(R16)R17,

R15 je -N(R16)R17, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,

R16 je vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,

R17 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20, ili

35 R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil-, 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)



40 gdje

R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, pirid-4-ilmetil, 2-metoksifenil, 1,1-difenilmetil, dimetil-amino-1-4C-alkil, dimetilaminokarbonilmetil, N-metil-piperidin-4-il, 4-morfolino-etil ili tetrahidrofuran-2-ilmetil,

R18 je halogen, nitro, cijano, karboksil, 1-4C-alkil, trifluormetil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluor, 1-4C-alkoksikarbonil, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, aminokarbonil, 1-4C-alkilkarbonilamino ili mono-ili di-1-4C-alkilaminokarbonil,

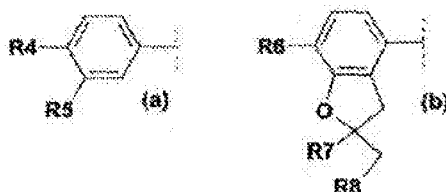
45 R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,

R20 je halogen,
 Aril1 je pirimidin-2-il, tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il, tiazolil, imidazolil, furanil, piridil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,
 Aril2 je piridil, fenil, fenil substituiran s R18 i/ili R19, 2-okso-2H-kromen-7-il ili 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil,
 n je cijeli broj od 1 do 4,
 m je cijeli broj od 1 do 4,
 i soli tih spojeva.

2. Spojevi formule 1 u skladu sa zahtjevom 1 **naznačeni time**, da je

R1 vodik

R2 vodik ili 1-4C-alkil R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)



gdje

R4 je 1-2C-alkoksi ili 1-2C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,

R5 je 1-4C-alkoksi

R6 je 1-2C-alkoksi ili 1-2C-alkoksi koji je kompletno ili pretežito substituiran s fluorom,

R7 je metil i

R8 je vodik,

ili gdje

R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koji su oni vezani, formiraju spiralno-spojeni ciklopentan, cikloheksan, tetrahidrofuran ili tetrahidropiran prsten,

R9 je 1-4C-alkil, -S(O)₂-R10, -S(O)₂-(CH₂)_n-R11, -C(O)R13, -C(O)-(CH₂)_n-R14, -(CH₂)_m-C(O)-R15 ili (Aril2)-1-4C-alkil,

R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, N(R16)R17, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

R11 fenil,

R13 je alkil, fenil, piridil, 2,4,6-triklorfenil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,

R14 je -N(R16)R17,

R15 je -N(R16)R17, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

R16 je vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil ili 3-7C-cikloalkilmetil,

R17 je 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil ili 3-7C-cikloalkilmetil ili

R16 i R17 i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil, 1-pirolidinil-, 1-piridinil, 1-heksahidroazepino- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)



gdje

R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, 2-metoksifenil, 1,1-difenilmetil ili N-metil-piperidin-4-il,

R18 je halogen, nitro, cijano, 1-4C-alkil, trifluorometil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom ili 1-4C-alkoksikarbonil,

R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,

Aril2 je piridil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,

m je cijeli broj od 1 do 2,

n je cijeli broj od 1 do 2,

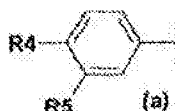
i soli tih spojeva.

3. Spojevi formule 1 u skladu sa zahtjevom 1 **naznačeni time**, da u njima

R1 je vodik,

R2 je vodik ili metil,

R3 predstavlja derivate fenila formule (a)



gdje

R4 je 1-2C-alkoksi

R5 je 1-2C-alkoksi

R9 je $-S(O)_2-R10$, $-S(O)_2-(CH_2)_2-R11$, $-C(O)R13$, $-C(O)-(CH_2)_n-R14$, $-(CH_2)_m-C(O)-R15$ ili (aril2)-1-2C-alkil

R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, N(R16)R17, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19

R11 je fenil,

R13 je 1-4C-alkil, fenil, 2,4,6-triklorfenil, piridil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,

R14 je -N(R16)R17,

R15 je -N(R16)R17,

R16 je vodik ili 1-4C-alkil,

R17 je 1-4C-alkil, ili

R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil-, 1-piperidinil- ili 1-piperazinil-prsten dormule (c)



gdje

R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, 2-metoksifenil ili 1,1-difenilmetil,

R18 je halogen, cijano, 1-4C-alkil, trifluormetil, 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežno substituiran s fluorom,

R19 je 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,

Aril2 je piridil ili fenil,

m je 1,

n je 1,

i soli tih spojeva.

4. Spojevi formule 1 u skladu sa zahtjevom 1 **naznačeni time**, da su

R1 je vodik,

R2 je vodik ili metil,

R3 predstavlja derivate fenila formule (a)



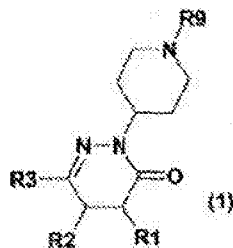
gdje

R4 je metoksi,

R5 je metoksi i

R9 je acetil, morfolin-4-ilakrbonil, piridin-3-ilmetil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-ilkarbonil, 4-metil-piperazin-1-ilkarbonil, 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonil, 2-(morfolin-4-il)-2-okso-etil, benzoil, 4-metilbenzen sulfonil, metilsulfonil, 4-klorbenzen-sulfonil, benzilsulfonil, 4-metoksibenzensulfonil, benzensulfonil, 2,5-dimetoksibenzensulfonil, 2-cijano-benzensulfonil, tiofen-2-ilsulfonil, 2-fluor-benzensulfonil, 2-trifluor metoksibenzensulfonil, dimetilaminosulfonil, benzoil, piridin-3-ilkarbonil, 2,4,6-triklorbenzenkarbonil, tert-butilaminokarbonil, dimetilaminokarbonilmetil, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etil, 2-(4-piridin-4-il piperazin-1-il)-etanoil, 2-[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]etanoil ili 2-[4-(1,1-difenilmetil)piperazin-1-il] etanoil

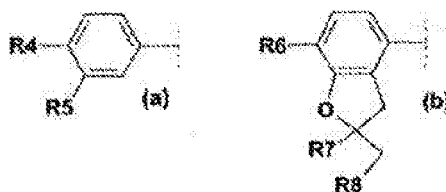
i soli tih spojeva.

5. Spojevi **naznačeni time**, da su formule 1

u kojoj

R1 je vodik ili 1-4C-alkil,

- R2 je vodik ili 1-4C-alkil,
R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)



5

gdje

- R4 je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili uglavnom substituiran s fluorom,
R5 je 1-8C-alkoksi, 3-7C-cikloalkoksi, 3-7C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koj je potpuno ili uglavnom substituiran s fluorom,
R6 je 1-4C-alkoksi, 3-5C-cikloalkoksi, 3-5C-cikloalkilmetoksi, ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili uglavnom substituiran s fluorom,
R7 je 1-4C-alkil i
R8 je vodik ili 1-4C-alkil,
ili gdje su

15

R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koje su vezani, formiraju spiro-spojenu 5-, 6- ili 7-člani hidrokarbonski prsten, po izboru prekinuti s kisikom ili atomom sumpora,

- R9 je vodik, 1-4C-alkil, $-S(O)_2-R_{10}$, $-S(O)_2-(CH_2)_n-R_{11}$, $-(CH_2)_m-S(O)_2-R_{12}$, $-C(O)R_{13}$, $-C(O)-(CH_2)_n-R_{14}$, $-(CH_2)_m-C(O)-R_{15}$, Aril1 ili (Aril2)-1-4C-alkil
R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il, N(R16)R17, tiofenil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,
R11 je -N(R16)R17,
R12 je -N(R16)R17,
R13 je 1-4C-alkil, hidroksikarbonil-1-4C-alkil, fenil, piridil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili N(R16)R17,
R14 je -N(R16)R17,
R15 je -N(R16)R17, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,
R16 i R17 su nezavisno jedan od drugog vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20, ili R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil-, 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 1-piperazinil-prsten formule (c)

30



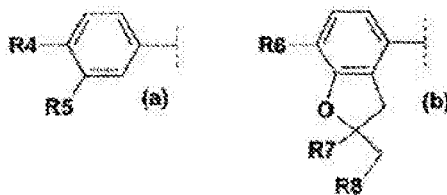
gdje

- R21 je 1-4C-alkil, pirid-4-il, pirid-4-ilmetil, dimetil-amino-1-4C-alkil, dimetilaminokarbonilmetil, N-metil-piperidin-4-il, 4-morfolino-etil ili tetrahydrofuran-2-ilmetil,
R18 je halogen, nitro, cijano, karboksil, 1-4C-alkil, trifluormetil, 1-4C-alkoksi, 1-4C-alkoksikarbonil, amino, mono- ili di-1-4C-alkilamino, aminokarbonil, 1-4C-alkilkarbonilamino ili mono-ili di-1-4C-alkilamino karbonil,
R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,
R20 je halogen,
Aril1 je pirimidin-2-il, tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il, tiazolil, imidazolil, furanil, piridil, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19,
Aril2 je piridil, fenil, fenil substituiran s R18 i/ili R19, 2-okso-2H-kromen-7-il ili 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil,
n je cijeli broj od 1 do 4,
m je cijeli broj od 1 do 4,
i soli tih spojeva.

6. Spojevi formule 1 u skladu sa zahtjevom 5, **naznačeni time**, da su

- R1 je vodik,
R2 je vodik ili 1-4C-alkil,
R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)
gdje

50

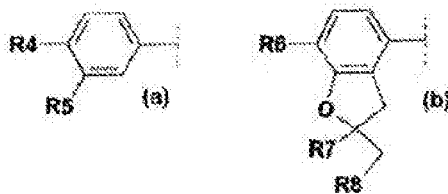


R4 je 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,
 R5 je 1-4C-alkoksi,
 5 R6 je 1-2C-alkoksi, ili 1-2C-alkoksi koji je potpuno ili pretežito substituiran s fluorom,
 R7 je metil i
 R8 je vodik,
 ili gdje su

10 R7 i R8 zajedno i s uključivanjem dva atoma ugljika, na koje su vezani, formiraju spiralno-spojeni ciklopentan,
 cikloheksan, tetrahidrofuran ili tetrahidropiran prsten,
 R9 je vodik, 1-4C-alkil, $-S(O)_2-R10$, $-C(O)R13$, $-(CH_2)_m-C(O)-R15$, Aril1 ili (Aril2)-1-4C-alkil
 R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il ili N(R16)R17,
 R13 je 1-4C-alkil, fenil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,
 15 R15 je -N(R16)R17, fenil ili fenil substituiran s R18 i/ili R19 i/ili R20,
 R16 i R17 su nezavisno jedan od drugog vodik, 1-7C-alkil, 3-7C-cikloalkil, 3-7C-cikloalkilmetil, fenil ili fenil
 substituiran s R18 i/ili R20, ili
 R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil-, 1-pirolidinil,
 20 1-piperidinil-, 1-heksahidroazepino- ili 4-metil-piperazin-lil-prsten
 R18 je halogen, nitro, cijano, 1-4C-alkil, trifluorometil, 1-4C-alkoksi ili 1-4C-alkoksikarbonil,
 R19 je halogen, amino, nitro, 1-4C-alkil ili 1-4C-alkoksi,
 R20 je halogen,
 Aril1 je pirimidin-2-il, tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il, piridil, fenil ili fenil
 substituiran s R18 i/ili R19,
 25 Aril2 je piridil, fenil substituiran s R18 i/ili R19, 2-okso-2H-kromen-7-il ili 4-(1, 2, 3-tiadiazol-4-il)fenil,
 m je cijeli broj 1 do 2
 i soli tih spojeva.

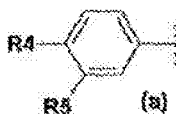
7. Spojevi formule 1 u skladu sa zahtjevom 5, **naznačeni time**, da su

30 R1 je vodik,
 R2 je vodik ili metil,
 R3 predstavlja derivate fenila formule (a) ili (b)



35 gdje
 R4 je 1-2C-alkoksi,
 R5 je 1-4C-alkoksi,
 R6 je 1-2C-alkoksi,
 R7 je metil i
 40 R8 je vodik,
 R9 je vodik, $-S(O)_2-R10$, $-C(O)R13$, $-(CH_2)_m-C(O)-R15$ ili (Aril2)-1-4C-alkil
 R10 je 1-4C-alkil, 5-dimetilaminonaftalin-1-il ili N(R16)R17,
 R13 je 1-4C-alkil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il ili -N(R16)R17,
 R15 je -N(R16)R17,
 45 R16 i R17 su nezavisno jedan od drugog vodik ili 1-4C-alkil, ili
 R16 i R17 zajedno i s uključivanjem atoma dušika na koji su vezani, formiraju 4-morfolinil prsten, 1-piperidinil
 prsten ili 4-metil-piperazin-1-il prsten,
 Aril2 je piridil ili fenil,
 m je 1,
 50 i soli tih spojeva.
 8. Spojevi formule 1 u skladu sa zahtjevom 5, **naznačeni time**, da su

- R1 je vodik,
 R2 je metil,
 R3 predstavlja derivate fenila formule (a)



5

gdje

- R4 je metoksi,
 R5 je metoksi i
 R9 je acetil, morfolin-4-ilkarbonil, piridin-3-ilmetil, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 5-di
 metilamino-naftalen-1-sulfonyl ili morfolin-4-il-2-okso-etil

i soli tih spojeva.

9. Spojevi formule 1 u skladu sa zahtjevima 1 do 5 **naznačeni time**, da se koriste za tretiranje bolesti.
 10. Farmaceutski sastavi **naznačeni time**, da sadržavaju jedan ili više spojeva formule 1 u skladu sa zahtjevima 1 do 5 s
 upotrebom farmaceutskih pomoćnih materijala i/ili nosača.
 11. Upotreba spojeva formule 1 u skladu sa zahtjevima 1 do 5 za proizvodnju farmaceutskih sastava **naznačen time**, da
 se koriste za tretiranje poremećaja zračnih putova.
 12. Metoda za tretiranje oboljenja koja se mogu tretirati aplikacijom PDE4 inhibitora pacijenatima, **naznačena time**, da
 obuhvaća aplikaciju navedenim pacijentima koji trebaju terapijski aktivnu količinu spoja formule 1 kao što se
 zahtjeva u zahtjevu 1 ili 5.
 13. Metoda za tretiranje poremećaja zračnih putova u pacijenata, **naznačena time**, da obuhvaća aplikaciju navedenim
 pacijentima terapijski učinkovite količine spoja formule 1 kao što se zahtjeva u zahtjevu 1 ili 5.

25 **SAŽETAK**

Spojevi određene formule 1, u kojoj navedeni substituenti imaju značenje kao što je dato u opisu, su novi učinkoviti PDE4 ili PDE3/4 inhibitori.