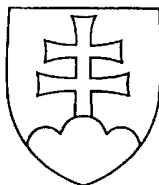


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **24. 4. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **01110227.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 4. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/04494**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/085885**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1435-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D401/04,
C07D401/14,
C07D407/04,
C07D403/04,
C07D413/14,
C07D237/32,
C07D405/04,
A61K 31/502,
A61P 11/06**

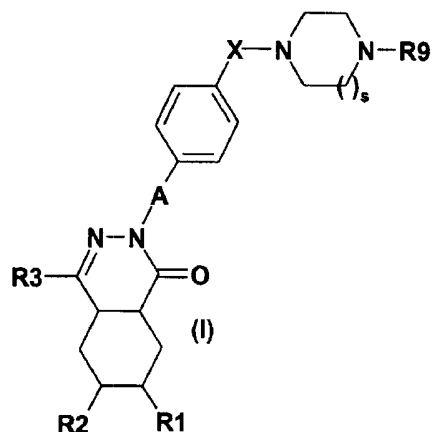
(71) Prihlasovateľ: **ALTANA Pharma AG, Konstanz, NEMECKO;**

(72) Pôvodca: **Hatzelmann Armin, Konstanz, NEMECKO;
Bundschuh Daniela, Konstanz, NEMECKO;
Barsig Johannes, Konstanz, NEMECKO;
Kley Hans-Peter, Allensbach, NEMECKO;
Grundler Gerhard, Konstanz, NEMECKO;
Schmidt Beate, Allensbach, NEMECKO;
Sterk Geert Jan, Utrecht, HOLANDSKO;**

(74) Zástupca: **Majlingová Katarína, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Piperazino-deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Sú opísané piperazino-deriváty všeobecného vzorca (I). Sú efektívne ako PDE4 inhibítory. Ďalej je opísaný farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie na liečenie chorôb dýchacích ciest.



Piperazino-deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka piperazino-derivátov, ktoré sú užitočné vo farmaceutickom priemysle na výrobu liekov.

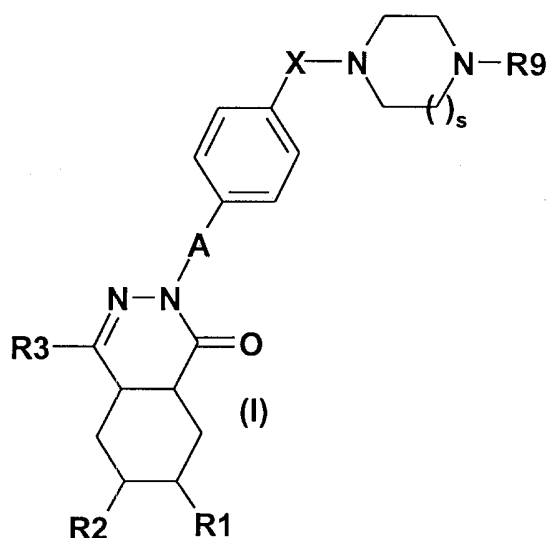
Doterajší stav techniky

Medzinárodné patentové prihlášky WO 98/31674, WO 99/31071, WO 99/31090 a WO99/47505 opisujú ftalazinónové deriváty, ktoré majú selektívne PDE4 inhibičné vlastnosti. V medzinárodnej patentovej prihláške WO 01/19818 sa uvádzajú ftalazinónové deriváty s PDE3/4 inhibičnými vlastnosťami. V medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/12461 a v európskej patentovej prihláške EP 0 763 534 sú opísané 3-aryl-pyridazín-6-ónové a arylalkyl-diazinónové deriváty ako selektívne PDE4-inhibítory.

Teraz sa zistilo, že piperazino-deriváty, ktoré sú podrobnejšie opísané nižšie, majú prekvapujúce a zvlášť výhodné vlastnosti.

Podstata vynálezu

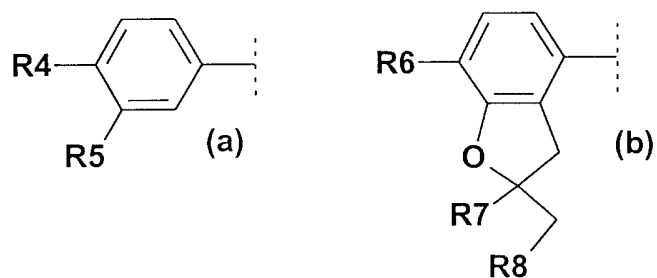
Podstatou vynálezu sú piperazino-deriváty všeobecného vzorca I



kde

R1 a R2 sú obidva vodík alebo spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,

R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R5 je 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy, alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R6 je 1-4C-alkoxy, 3-5C-cykloalkoxy, 3-5C-cykloalkylmetoxy, alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R7 je 1-4C-alkyl, a

R8 je vodík alebo 1-4C-alkyl,

alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané, vytvárajú spiro-spojený 5-, 6- alebo 7-členný uhľovodíkový kruh, ktorý môže byť prerušený atómom kyslíka alebo síry,

A je väzba alebo metylén ($-\text{CH}_2-$),

R9 je $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{12}$, Aryl, Hetaryl, fenyprop-1-én-3-yl alebo 1-metyl-piperidín-4-yl,

R10 je vodík, 1-4C-alkyl, $-\text{OR}_{13}$, furanyl, indolyl, fenyl, pyridyl, fenyl substituovaný R16 a/alebo R17 alebo pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R11 je $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$,

R12 je $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$, tetrahydrofuranyl alebo pyridinyl,

R13 je 1-4C-alkyl,

R14 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

R15 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

alebo R14 a R15 spolu a so zahrnutím atómu dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú

4-morfolinyl-, 1-pyrolidinyl-, 1-piperidinyl- alebo 1-hexahydroazepinylový kruh,

Aryl je fenyľ, pyridyl, pyrimidinyl, fenyľ substituovaný R16 a/alebo R17, pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R16 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R17 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

R18 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R19 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

Hetaryl je indol-4-yl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyľ-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl, 3-fenyľ-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo 3-o-tolyľ-1,2,4-tiadiazol-5-yl,

n je celé číslo od 1 do 4,

m je celé číslo od 1 do 4,

s je celé číslo od 1 do 2,

X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,

a soli týchto zlúčenín.

1-4C-alkyl je alkylový radikál s nerozvetveným alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka. Príkladmi sú butylový, izobutylový, *sek*-butylový, *terc*-butylový, propylový, izopropylový, etylový a metylový radikál.

1-4C-alkoxy je radikál, ktorý okrem atómu kyslíka obsahuje alkylový radikál s nerozvetveným alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka. Alkoxy-radikálmi s 1 až 4 atómami uhlíka, ktoré môžeme v tomto kontexte uviesť, sú napríklad butoxy, izobutoxy, *sek*-butoxy, *terc*-butoxy, propoxy, izopropoxy, etoxy a metoxyradikály.

1-8C-alkoxy je radikál, ktorý okrem atómu kyslíka obsahuje alkylový radikál s nerozvetveným alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 8 atómami uhlíka. Alkoxy-radikálmi s 1 až 8 atómami uhlíka, ktoré môžeme v tomto kontexte uviesť, sú napríklad oktyloxy, heptyloxy, izoheptyloxy (5-metylhexyloxy), hexyloxy, izohexyloxy (4-metylpenyloxy), neoheptyloxy (3,3-dimetylbutoxy), penyloxy, izopenyloxy (3-metylbutoxy), neopenyloxy (2,2-dimetylpropoxy), butoxy, izobutoxy, *sek*-butoxy, *terc*-butoxy, propoxy, izopropoxy, etoxy a metoxyradikály.

Halogénom v zmysle tohto vynálezu je bróm, chlór alebo fluór.

3-7C-cykloalkoxy znamená cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy alebo cykloheptyloxy, z ktorých sú výhodné cyklopropyloxy, cyklobutyloxy a cyklopentyloxy.

3-7C-cykloalkylmetoxy znamená cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy, cyklopentylmetoxy, cyklohexylmetoxy alebo cykloheptylmetoxy, z ktorých sú výhodné cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy a cyklopentylmetoxy.

3-5C-cykloalkoxy znamená cyklopropyloxy, cyklobutyloxy a cyklopentyloxy.

3-5C-cykloalkylmetoxy znamená cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy a cyklopentylmetoxy.

1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom, je napríklad 2,2,3,3,3-pentafluórpropoxy, perfluóretoxy, 1,2,2-trifluóretoxy a najmä 1,1,2,2-tetrafluóretoxy, 2,2,2-trifluóretoxy, trifluórmetyoxy a difluórmetyoxyradikál, z ktorých je výhodný difluórmetyoxyradikál. "Prevažne" v tejto spojitosti znamená, že viac ako polovica vodíkových atómov 1-4C-alkoxyskupiny je nahradená atómami fluóru.

Ako spiro-spojené 5-, 6- alebo 7-členné uhľovodíkové kruhy, voliteľne prerušené atómom kyslíka alebo síry, možno uviesť cyklopentánový, cyklohexánový, cykloheptánový, tetrahydrofuránový, tetrahydropyránový a tetrahydrotiofénový kruh.

Ak R1 a R2 spolu tvoria ďalšiu väzbu, potom atómy uhlíka, na ktoré sú R1 a R2 naviazané sú spojené navzájom dvojitou väzbou.

Vhodnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca I sú všetky adičné soli s kyselinami. Zvlášť treba spomenúť farmakologicky prijateľné anorganické a organické kyseliny, ktoré sa bežne používajú vo farmácii. Vhodnými sú vo vode rozpustné a vo vode nerozpustné adičné soli s kyselinami, napríklad s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou citrónovou, kyselinou D-glukónovou, kyselinou benzoovou, kyselinou 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoovou, kyselinou maslovou, kyselinou sulfosalicylovou, kyselinou maleínovou, kyselinou laurovou, kyselinou jablčnou, kyselinou fumárovou, kyselinou jantárovou, kyselinou šťaveľovou, kyselinou vínou, kyselinou embónovou, kyselinou steárovou,

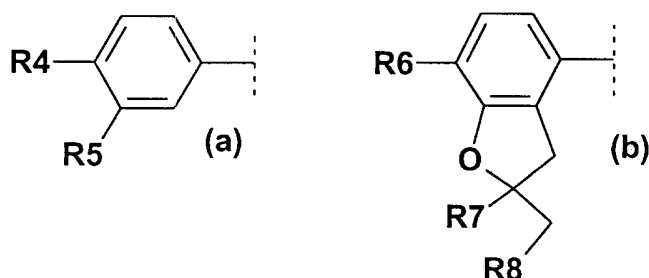
kyselinou toluénsulfónovou, kyselinou metánsulfónovou alebo kyselinou 3-hydroxy-2-naftoovou, pričom tieto kyseliny sa použijú pri príprave solí - v závislosti od toho, či ide o kyselinu jednosýtnu alebo viacsýtnu a v závislosti od toho, aká soľ je požadovaná - v ekvimólovom kvantitatívnom pomere alebo v nejakom inom pomere.

Na druhej strane, soli so zásadami sú v závislosti od substitúcie tiež vhodné. Ako príklady soli so zásadami sa môžu uviesť lítiové, sodné, draselné, vápenaté, hlinité, horečnaté, titaničité, amónne, meglumínové alebo guanidíniové soli, pričom tu uvedené zásady sú pri príprave solí použité v ekvimólovom kvantitatívnom pomere alebo v nejakom inom pomere.

Farmakologicky neprijateľné soli, ktoré sa dajú získať napríklad ako produkty procesu počas prípravy zlúčenín podľa vynálezu v priemyselnom meradle, sa konvertujú na farmakologicky prijateľné soli spôsobmi, ktoré sú odborníkovi v tejto oblasti techniky známe.

Podľa odborných znalostí môžu zlúčeniny podľa vynálezu, ako aj ich soli, obsahovať, napríklad keď sa izolujú v kryštalickej forme, rôzne množstvá rozpúšťadiel. Do rámca tohto vynálezu sú preto zahrnuté všetky solváty a najmä všetky hydráty zlúčenín všeobecného vzorca I, ako aj všetky solváty a najmä všetky hydráty solí zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeninami všeobecného vzorca I, ktoré treba vyzdvihnúť sú tie, v ktorých:
R1 a R2 sú obidva vodík alebo spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,
R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je 1-2C-alkoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R5 je 1-4C-alkoxy,

R6 je 1-2C-alkoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané, vytvárajú spiro-spojený cyklopentánový, cyklohexánový, tetrahydrofuránový alebo tetrahydropyránový kruh,

A je väzba alebo metylén ($-\text{CH}_2-$),

R9 je $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{12}$, Aryl, Hetaryl, fenylprop-1-én-3-yl alebo 1-metyl-piperidín-4-yl,

R10 vodík, 1-4C-alkyl, $-\text{OR}_{13}$, furanyl, indolyl, pyridyl alebo pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R11 je $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$,

R12 je $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$, tetrahydrofuranyl alebo pyridinyl,

R13 je 1-4C-alkyl,

R14 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

R15 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

alebo R14 a R15 spolu a so zahrnutím atómu dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú 4-morfolinyl-, 1-pyrolidinyl-, 1-piperidinyl- alebo 1-hexahydroazepinylový kruh,

Aryl je fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, fenyl substituovaný R16 a/alebo R17, pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R16 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R17 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

R18 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R19 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

Hetaryl je indol-4-yl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl, 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo 3-o-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl,

n je celé číslo od 1 do 4,

m je celé číslo od 1 do 4,

s je 1,

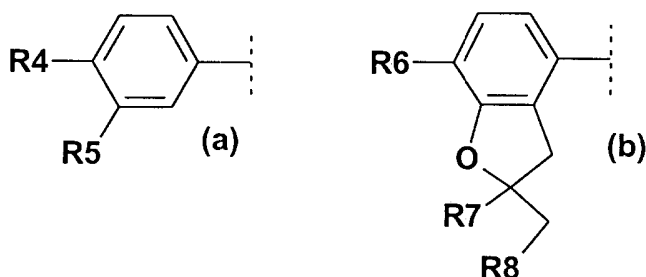
X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,

a soli týchto zlúčenín.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca sú tie, kde

R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,

R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je metoxy alebo etoxy,

R5 je metoxy alebo etoxy,

R6 je metoxy,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané, tvoria cyklopentánový alebo cyklohexánový kruh,

A je väzba alebo metylén (-CH₂-),

R9 je fenyl, pyrid-2-yl, pyrid-4-yl, pyrimidín-2-yl, 3-dimetylamínopropyl, 2-dimetyl-aminoetyl, dimetylamínokarbonylmetyl, furán-2-yl-metanoyl, formyl, etoxy-karbonyl, 5-nitropyridín-2-yl, 3,5-dichlóropyridín-4-yl, 2-(morfolín-4-yl)etyl, 3-(morfolín-4-yl)propyl, 2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl, 2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl, 1*H*-indol-4-yl, tetrahydrofurán-2-ylmetyl, 2-(pyrolidín-1-yl)etyl, pyridín-4-ylmetyl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 1-metyl-piperidín-4-yl, 5-trifluórmetyl-pyridín-2-yl, 5-chlór-

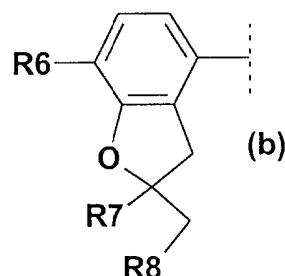
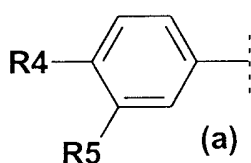
6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl, 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl, 3-o-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo (*E*)-3-fenylalyl,

s je 1,

X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,

a soli týchto zlúčenín.

Zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú tie, kde
R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,
R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je metoxy alebo etoxy,

R5 je metoxy alebo etoxy,

R6 je metoxy,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

A je väzba,

R9 je fenyl, pyrid-2-yl, pyrid-4-yl, 3-dimetylaminopropyl, 2-dimetylaminoetyl, dimetylaminokarbonylmetyl, furán-2-yl-metanoyl, formyl, etoxykarbonyl, 5-nitropyridín-2-yl, 3,5-dichlóropyridín-4-yl, 2-(morfolín-4-yl)etyl, 3-(morfolín-4-yl)-propyl, 2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl, 2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl, 1*H*-indol-4-yl, tetrahydrofurán-2-ylmetyl, 2-(pyrolidín-1-yl)etyl, pyridín-4-ylmetyl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 1-metyl-piperidín-4-yl, 5-trifluórmetyl-pyridín-2-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl, 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl, 3-o-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo (*E*)-3-fenylalyl,

s je 1,

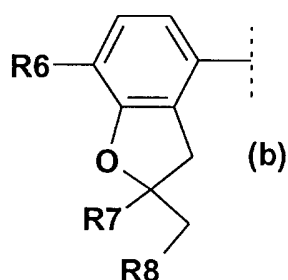
X je -C(O)-,

a soli týchto zlúčenín.

Ďalšie zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú tie, kde

R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,

R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca b



kde

R6 je metoxy,

R7 je metyl a

R8 je vodík,

A je metylén (-CH₂-),

R9 je pyrimidín-2-yl, 3-dimetylaminopropyl alebo 2-(morfolín-4-yl)etyl,

s je 1,

X je -C(O)-,

a soli týchto zlúčenín.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sú výhodné tieto zlúčeniny všeobecného vzorca I:

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-2-{4-[1-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-2-{4-[1-(4-pyridín-2-yl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-2-(4-{1-[4-(3-dimetylamino-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-2-(4-{1-[4-(1-furán-2-yl-metanoyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

4-(1-{4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl]-fenyl}-metanoyl)-piperazín-1-karbaldehyd,
(*cis*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-2-[4-(4-pyridín-2-yl-piperazín-1-sulfonyl)-fenyl]-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
etylester kyseliny 4-(1-{4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl]-fenyl}-metanoyl)-piperazín-1-karboxylovej,
(4a*S*,8a*R*)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-(4-{1-[4-((*E*)-3-fenyl-allyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-2-(4-{1-[4-(1-furán-2-yl-metanoyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-{4-[1-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-2-(4-{1-[4-(3-dimetyl-amino-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-2-{4-[4-(5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl)-piperazín-1-karbonyl]-fenyl}-4-(3,4-dietoxy-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dimetoxifenylyl)-2-(4-{1-[4-(3-dimetyl-amino-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-2-{4-[4-(2-dimetyl-amino-etyl)-piperazín-1-karbonyl]-fenyl}-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-2-(4-{1-[4-(3,5-dichloropyridín-4-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4-(3,4-dimetoxifenylyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-2-(4-{1-[4-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-2-(4-{1-[4-(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-2-(4-{1-[4-(5-nitro-pyridín-2-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,
(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dimetoxifenylyl)-2-(4-{1-[4-(3-*o*-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-(4-{1-[4-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(1*H*-indol-4-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(3-morfolín-4-yl-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(tetrahydro-furán-2-ylmetyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(2-pyrolidín-1-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-{4-[1-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(2-metyl-chinolín-4-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-{4-[1-(4-pyridín-4-yl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(1-metyl-piperidín-4-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(5-trifluórmetyl-pyridín-2-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

2-[4-(1-{4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl]-fenyl]-metanoyl)-piperazín-1-yl]-*N,N*-dimetyl-acetamid,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(*cis*)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-(4-{1-[4-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-benzyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(*cis*)-2-(4-{1-[4-(3-dimetyl-amino-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-benzyl)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxi-fenyl)-2-(4-{1-[4-(2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón,

(*cis*)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-[4-(1-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl-metanoyl)-benzyl]-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, a soli týchto zlúčenín.

Do výhodného uskutočnenia vynálezu sú zahrnuté zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu, R4 a R5 sú 1-2C-alkoxy, R6 je metoxy, R7 je metyl, R8 je vodík a s je 1.

Do ďalšieho výhodného uskutočnenie vynálezu sú zahrnuté zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu, R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a, R4 a R5 sú 1-2C-alkoxy a s je 1.

Ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu zahrnuje tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde A je väzba a s je 1.

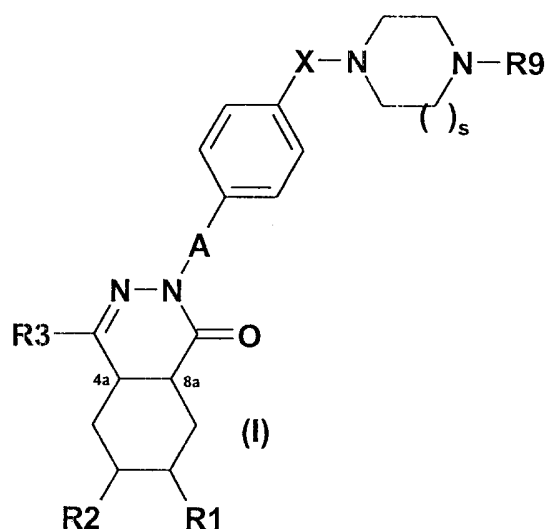
Ešte ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu zahrnuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R1 a R2 spolu vytvárajú väzbu, s je 1 a X je -C(O)-.

Ešte ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu zahrnuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu, s je 1 a R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca b, kde R6 je metoxy.

Ďalšie výhodné uskutočnenie vynálezu zahrnuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu, s je 1, X je -C(O)- a R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca b, kde R6 je metoxy, R7 je metyl a R8 je vodík.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú chirálnymi zlúčeninami. Chirálné centrá sú v zlúčeninách všeobecného vzorca I v polohách 4a a 8a. V prípade, že R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca b, je tam ešte jedno chirálne centrum v dihydrofuránovom kruhu, ak substituenty -R7 a -CH₂R8 nie sú rovnaké. V tejto súvislosti sú však výhodné tie zlúčeniny, v ktorých substituenty -R7 a -CH₂R8 sú rovnaké alebo spolu so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú naviazané, tvoria spiro-spojený 5-, 6- alebo 7-členný uhľovodíkový kruh.

Číslovanie:

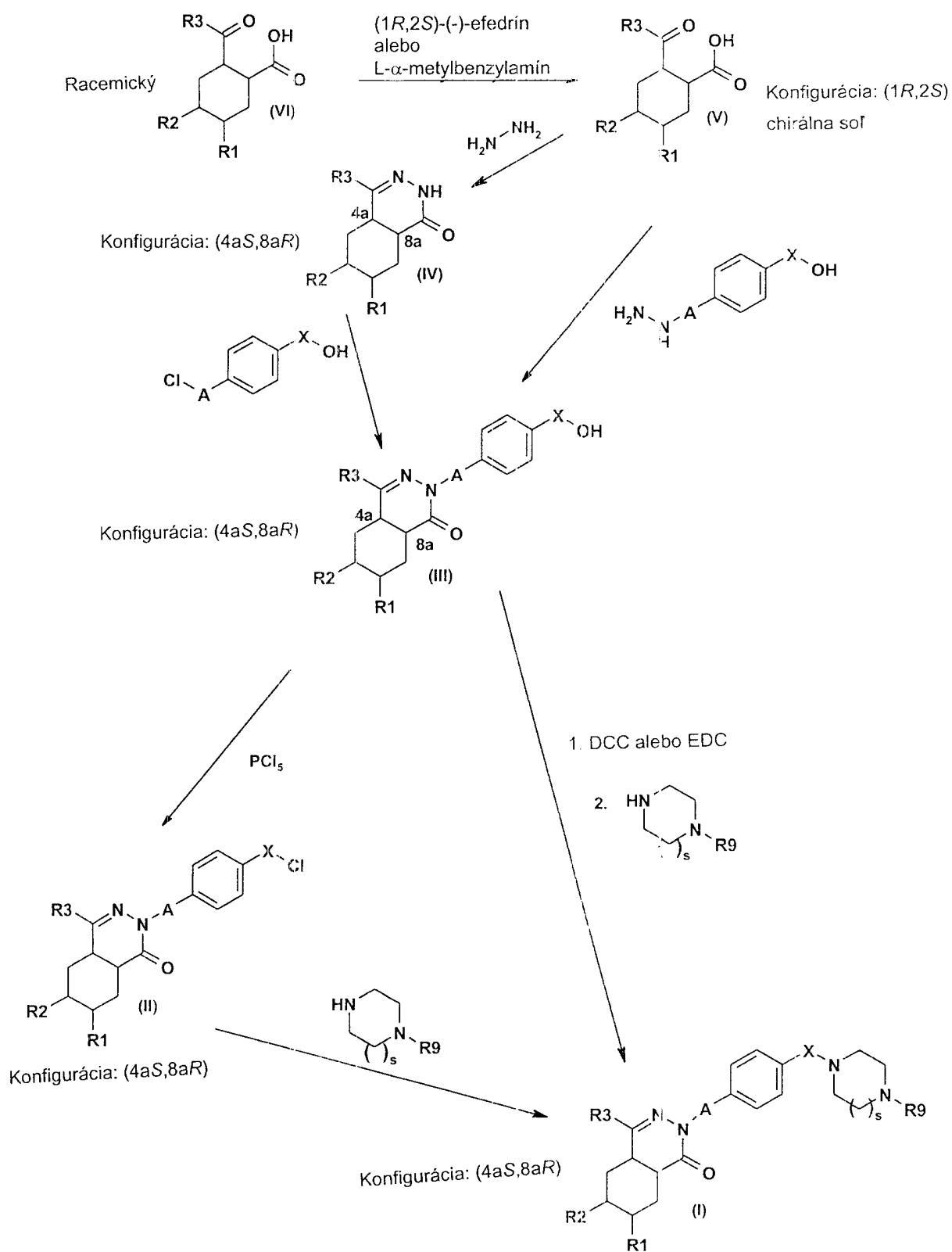


Preto vynález zahrnuje všetky možné čisté diastereoméry a čisté enantioméry zlúčenín všeobecného vzorca I, ako aj všetky ich zmesi nezávisle od pomeru, vrátane racemátov. Výhodné sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých atómy vodíka v polohách 4a a 8a sú v *cis*-konfigurácii. Zvlášť výhodné v tomto kontexte sú tie zlúčeniny, v ktorých absolútna konfigurácia (podľa pravidiel Cahna, Ingolda a Preloga) je *S* v polohe 4a a *R* v polohe 8a.

Racemáty môžu byť rozdelené na ich zodpovedajúce enantioméry spôsobmi známymi odborníkom v danej oblasti techniky. Výhodne sú racemické zmesi delené na ich enantioméry počas ich prípravy pomocou opticky aktívnych deliacich činidiel v štádiu cyklohexánkarboxylových kyselín alebo 1,2,3,6-tetrahydrobenzoových kyselín (napríklad, východiskové zlúčeniny A8, A9 a A10). Ako deliace činidlá môžeme uviesť napríklad opticky aktívne amíny, ako sú (+)- a (-)-formy 1-fenyletylamínu [(*R*)-(+)-1-fenyletyl-amin = D- α -metylbenzylamin alebo (*S*)-(-)-1-fenyletylamin = L- α -metylbenzylamin) a efedrín, opticky aktívne alkaloidy chinín, cinchonín, cinchonidín a brucín.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa dajú pripraviť spôsobom, opísaným napríklad v reakčnej schéme 1.

Reakčná schéma 1



Reakčná schéma 1 znázorňuje prípravu (4a*S*,8a*R*)-konfigurovaných zlúčenín všeobecného vzorca I. (4a*R*,8a*S*)-konfigurované zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť analogicky použitím v prvom reakčnom kroku antipódov opticky aktívnych amínov, ako je znázornené v reakčnej schéme 1.

Vychádza sa z racemických (*cis*)-keto-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzoových alebo racemických (*cis*)-keto-1,2,3,6-tetrahydrobenzoových kyselín všeobecného vzorca VI, pričom dva *cis* konfigurované enantioméry sú oddelené vo forme ich diastereomérnych solí (zlúčeniny všeobecného vzorca V) s opticky aktívnymi amínmi, ako sú (+)- a (-)-formy 1-fenyletylamínu [(*R*)-(+)-1-fenyletylamín = D- α -metylbenzylamín alebo (*S*)-(-)-1-fenyletylamín = L- α -metylbenzylamín), efedrín, opticky aktívne alkaloidy chinín, cinchonín, cinchonidín a brucín.

V druhom reakčnom kroku zlúčeniny všeobecného vzorca V sú kondenzované s kyselinou 4-hydrazinobenzoovou alebo kyselinou 4-hydrazinobenzénsulfónovou za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca III, kde A znamená väzbu. Alternatívne, môžu zlúčeniny všeobecného vzorca V najskôr reagovať s hydrazínom za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca IV, ktoré potom reagujú s kyselinou 4-chlórmetylbenzoovou alebo kyselinou 4-chlórmetylbenzénsulfónovou za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca III, kde A znamená metylén (-CH₂-).

Zlúčeniny všeobecného vzorca III sú potom aktivované chloračným činidlom, napríklad fosforpentachloridom ($\rightarrow$ zlúčeniny všeobecného vzorca II) alebo alternatívne vhodným karbodiimidom, napríklad DCC alebo EDC, a potom sa konvertujú piperazínom substituovaným R₉ (alebo homopiperazínom substituovaným R₉) za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca I.

Výhodne sa konverzia uskutoční spôsobmi analogickými tým, ktoré sú dôverne známe ako také odborníkom v danej oblasti techniky, napríklad spôsobmi, ktoré sú opísané v nasledujúcich príkladoch.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa izolujú a čistia spôsobom, ktorý je ako taký známy, napríklad oddestilovaním rozpúšťadla vo vákuu a rekryštalizáciou získaného zvyšku z vhodného rozpúšťadla alebo jeho podrobením jednej z bežných metód čistenia, ako je stĺpcová chromatografia na vhodnom nosnom materiáli.

Soli sa získajú rozpustením voľnej zlúčeniny vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad ketóne, ako je acetón, metyletylketón alebo metylizobutylketón, éteri, ako

je dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán, chlórovanom uhľovodíku, ako je metylénchlorid alebo chloroform, alebo v nízkomolekulovom alifatickom alkohole, ako je etanol, izopropanol), ktoré obsahuje požadovanú kyselinu alebo zásadu, alebo ku ktorému sa potom požadovaná kyselina alebo zásada pridá. Soli sa získajú filtráciou, opätovným vyzrážaním, vyzrážaním s nerozpúšťadlom pre adičnú soľ alebo odparením rozpúšťadla. Získané soli sa dajú konvertovať alkalizáciou na voľné zlúčeniny, ktoré sa hneď môžu konvertovať na soli. Týmto spôsobom sa farmakologicky neprijateľné soli dajú konvertovať na farmakologicky prijateľné soli.

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález podrobnejšie bez toho, aby ho obmedzovali. Rovnako ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorých príprava nie je tu explicitne opísaná, sa môžu pripraviť analogickou cestou alebo spôsobom, ktorý je známy odborníkom v oblasti používania tradičných spôsobov prípravy.

Zlúčeniny, ktoré sú uvedené v príkladoch, ako aj ich soli sú výhodnými zlúčeninami podľa tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Konečné produkty

Príklad 1

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxyfenyl)-2-{4-[1-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Roztok 4 mmol medziproduktu A1 a 4 mmol PCl_5 v 50 ml dichlórmetánu sa miešal 30 minút, po čom sa rozpúšťadlo odparilo. Zvyšok sa rozpustil v 20 ml tetrahydrofuránu a pomaly sa pridal do roztoku 3 mmol 1-fenylpiperazínu v 20 ml pyridínu. Po miešaní výslednej zmesi 30 min, sa rozpúšťadlo odparilo a zvyšok sa rozdelil medzi vodný roztok uhličitanu sodného a etylacetát. Organická vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým, a potom sa pridal roztok kyseliny chlorovodíkovej v dietyléri. Zrazenina sa odfiltrovala a vysušila.

Teplota topenia 146 až 147 °C.

Príklad 2

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxyfenyl)-2-{4-[1-(4-pyridín-2-yl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(2-pyridyl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 1. Kryštalizoval z dietyléru ako voľná báza. Teplota topenia 183 až 184 °C.

Príklad 3

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxyfenyl)-2-(4-{1-[4-(3-dimetylamino-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(3-dimetylamino-propyl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 1. Kryštalizoval z dietyléru ako voľná báza. Teplota topenia 248 °C (s rozkladom).

Príklad 4

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxyfenyl)-2-(4-{1-[4-(1-furán-2-yl-metanoyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(furán-2-yl-metanoyl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 1. Kryštalizoval z dietyléru ako voľná báza. Teplota topenia 114 až 115 °C.

Príklad 5

4-(1-{4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxyfenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl]-fenyl}-metanoyl)-piperazín-1-karbaldehyd

Pripravil sa z medziproduktu A1 a piperazínalkarbaldehydu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 1. Kryštalizoval z dietyléru ako voľná báza. Teplota topenia 143 až 144 °C.

Príklad 6

(*cis*)-4-(3,4-Dietoxyfenyl)-2-[4-(4-pyridín-2-yl-piperazín-1-sulfonyl)-fenyl]-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravil sa z medziproduktu A5 a 1-(2-pyridyl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 1. Kryštalizoval z dietyléteru ako voľná báza. Teplota topenia 181 až 182 °C.

Príklad 7

Etylester kyseliny 4-(1-{4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl]-fenyl}-metanoyl)-piperazín-1-karboxylovej

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(etoxykarbonyl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 1. Kryštalizoval z dietyléteru ako voľná báza. Teplota topenia 146 až 147 °C.

Príklad 8

(4a*S*,8a*R*)-4-(7-Metoxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-(4-{1-[4-((*E*)-3-fenylalyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Zmes 2 mmol medziproduktu A2, 2 mmol 1-{{(*E*)-3-fenyl-allyl}-piperazínu a 3 mmol hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu v 30 ml dimetylformamidu sa miešala 18 hodín, potom sa zmes naliala do vodného roztoku uhličitanu sodného. Táto zmes sa extrahovala s dietyléterom a extrakt sa sušil nad síranom horečnatým. Pridanie roztoku kyseliny chlorovodíkovej v éteri spôsobilo vyzrážanie v nadpise uvedenej zlúčeniny. Teplota topenia 230 až 231 °C.

Príklad 9

(4a*S*,8a*R*)-2-(4-{1-[4-(1-Furán-2-yl)-metanoyl]-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4-(7-metoxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravil sa z medziproduktu A2 a 1-(furán-2-yl-metanoyl)-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Kryštalizoval z dietyléteru ako voľná báza. Teplota topenia 138 až 140 °C.

Príklad 10

(4a*S*,8a*R*)-4-(7-Metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-{4-[1-(4-fenyl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravil sa z medziproduktu A2 a 1-fenylpiperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Kryštalizoval z dietyléteru ako voľná báza. Teplota topenia 185 až 186 °C.

Príklad 11

(4a*S*,8a*R*)-2-(4-{1-[4-(3-Dimetylamino-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4-(7-metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A2 a 1-(3-dimetylamino-propyl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 262 °C (s rozkladom).

Príklad 12

(4a*S*,8a*R*)-2-{4-[4-(5-Chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl)-piperazín-1-karbonyl]-fenyl}-4-(3,4-dietoxy-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Kryštalizoval z metanolu. Teplota topenia 148 až 151 °C.

Príklad 13

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxifyenyl)-2-(4-{1-[4-(3-dimetylamino-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravený z medziproduktu A6 a 1-(3-dimetylaminopropyl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 223 ž 226 °C.

Príklad 14

(4a*S*,8a*R*)-2-{4-[4-(2-Dimetyl-amino-etyl)-piperazín-1-karbonyl]-fenyl}-4-(7-metoxý-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A2 a 1-(2-dimetyl-aminoetyl)-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 245 °C (s rozkladom).

Príklad 15

(4a*S*,8a*R*)-2-(4-{1-[4-(3,5-Dichlóropyridín-4-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4-(3,4-dimetoxýfenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravený z medziproduktu A6 a 1-(3,5-dichloropyridín-4-yl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Kryštalizoval ako voľná báza z metanolu. Teplota topenia 137 až 139 °C.

Príklad 16

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxýfenyl)-2-(4-{1-[4-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravený z medziproduktu A1 a 1-{2-(4-morfolino)etyl}piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 255 °C (s rozkladom).

Príklad 17

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxýfenyl)-2-(4-{1-[4-(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Kryštalizoval ako voľná báza z dietyl-

éteru. Teplota topenia 168 až 169 °C.

Príklad 18

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxyfenyl)-2-(4-{1-[4-(5-nitro-pyridín-2-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(5-nitropyridín-2-yl)-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 117 až 118 °C.

Príklad 19

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxymetylfenyl)-2-(4-{1-[4-(3-*o*-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(3-*o*-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 115 až 118 °C.

Príklad 20

(4a*S*,8a*R*)-4-(7-Metoxymetyl-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-(4-{1-[4-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A2 a 4-(2-piperazín-1-yl-etyl)-morfolínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 271 °C (rozklad).

Príklad 21

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxymetylfenyl)-2-(4-{1-[4-(1*H*-indol-4-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 4-piperazín-1-yl-1*H*-indolu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 142 až 145 °C.

Príklad 22

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxy-fenyl)-2-(4-{1-[4-(3-morfolín-4-yl-propyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 4-(3-piperazín-1-yl-propyl)-morfolínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 170 až 171 °C.

Príklad 23

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxy-fenyl)-2-(4-{1-[4-(tetrahydro-furán-2-ylmetyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(tetrahydrofurán-2-ylmetyl)piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu 8. Teplota topenia 131 až 133 °C.

Príklad 24

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxy-fenyl)-2-(4-{1-[4-(2-pyrolidín-1-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(2-pyrolidín-1-yl-etyl)-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota 185 až 186 °C.

Príklad 25

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxy-fenyl)-2-{4-[1-(4-pyridín-4-ylmetyl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-pyridín-4-ylmetyl-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu 8. Teplota topenia 83 až 85 °C.

Príklad 26

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxy-fenyl)-2-(4-{1-[4-(2-metyl-chinolín-4-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 2-metyl-4-piperazín-1-yl-chinolínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 203 až 206 °C (rozklad).

Príklad 27

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxy-fenyl)-2-{4-[1-(4-pyridín-4-yl-piperazín-1-yl)-metanoyl]-fenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-pyridín-4-yl-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 164 až 167 °C.

Príklad 28

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxy-fenyl)-2-(4-{1-[4-(1-metyl-piperidín-4-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(1-metyl-piperidín-4-yl)-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 275 °C (rozklad).

Príklad 29

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dietoxy-fenyl)-2-(4-{1-[4-(5-trifluórmetyl-pyridín-2-yl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravil sa z medziproduktu A1 a 1-(5-trifluórmetyl-pyridín-2-yl)-piperazínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 121 až 123 °C.

Príklad 30

2-[4-(1-{4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxi-fenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl]-fenyl}-metanoyl)-piperazín-1-yl]-*N,N*-dimetylacetamid, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A6 a *N,N*-dimetyl-2-piperazín-1-yl-acetamidu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 93 až 94 °C.

Príklad 31

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxy-fenyl)-2-(4-{1-[4-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A6 a 1-morfolín-4-yl-2-piperazín-1-yl-etanónu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 168 až 169 °C.

Príklad 32

(*cis*)-4-(7-Metoxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-(4-{1-[4-(2-morfolín-4-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-benzyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A11 a 4-(2-piperazín-1-yl-etyl)morfolínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 210 až 211 °C.

Príklad 33

(*cis*)-2-(4-{1-[4-(3-Dimetylamino)propyl]piperazín-1-yl]metanoyl}benzyl)-4-(7-metoxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A11 a dimetyl-(3-piperazín-1-yl-propyl)-amínu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 247 až 249 °C.

Príklad 34

(4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-Dimetoxy-fenyl)-2-(4-{1-[4-(2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-metanoyl}-fenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, hydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A6 a 2-piperazín-1-yl-1-pyrolidín-1-yl-etanónu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 160 až 161 °C.

Príklad 35

(*cis*)-4-(7-Metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-2-[4-(1-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl-metanoyl)-benzyl]-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón, dihydrochlorid

Pripravil sa z medziproduktu A11 a 3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyrazinylu ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu 8. Teplota topenia 124 až 126 °C.

Východiskové zlúčeniny a medziprodukty

Príklad A1

Kyselina (4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dietoxyfenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl}-benzoová

Roztok 8 g medziproduktu A4 a 8 g kyseliny 4-hydrazinobenzoovej a zmes 100 ml 1-propanolu a 5 ml trietylamínu sa refluxovali 18 hodín. Po odparení rozpúšťadla, zvyšok sa rozdelil medzi zriedenú kyselinu chlorovodíkovú a dichlórmetán. Organická vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým a zmes sa odparila. Zvyšok sa čistil chromatografiou (etylacetát). Kryštalizoval z dietyléteru. Teplota topenia 204 až 207 °C.

Príklad A2

Kyselina 4-[(4a*S*,8a*R*)-4-(2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-metoxybenzofuranyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydroftalazín-2-yl}benzoová

Roztok 10 g medziproduktu A3, 10 g kyseliny 4-hydrazinobenzoovej a 3 g hydrochloridu pyridínu v 50 ml pyridínu sa refluxoval 18 hodín. Po odparení roztoku sa zvyšok rozpustil v etylacetáte a premyl sa 3-krát 1N kyselinou chlorovodíkovou. Roztok sa potom vysušil nad síranom horečnatým a odparil sa. V nadpise uvedená zlúčenina kryštalizovala z dietyléteru. Teplota topenia 212 až 214 °C.

Príklad A3

(1*R*,2*S*)-(-)-Efedrínová soľ kyseliny (1*R*,2*S*)-2-(2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-metoxy-benzofurán-4-karbonyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoovej

Zmes 10 mmol východiskovej zlúčeniny A10 a 5 mmol (1*R*,2*S*)-(-)-efedrínu v 150 ml etylacetátu sa miešala 18 hodín, po čom sa zrazenina odfiltrovala a vysušila.

Príklad A4

(-)- α -Metylbenzylamínová soľ kyseliny (1*R*,2*S*)-2-(3,4-dietoxybenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoovej

Zmes 10 mmol východiskovej zlúčeniny A8 a 5 mmol of L- α -metylbenzylamínu v 100 ml etylacetátu sa miešala 18 hodín, po čom sa zrazenina odfiltrovala a vysušila.

Príklad A5

Kyselina (cis)-4-{4-(3,4-dietoxyfenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl}-benzénsulfónová

Roztok 16 mmol východiskovej zlúčeniny A8, 16 mmol kyseliny 4-hydrazinobenzénsulfónovej a 5 ml trietylamínu v 100 ml 1-propanolu sa refluxoval 6 h. Po odparení sa zvyšok rozpustil v 100 ml kyseliny octovej a roztok sa refluxoval 2 hodiny. Po odparení sa zvyšok rozdelil medzi 1*N* kyselinu chlorovodíkovú a etylacetát. Organická vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým a odparila sa. V nadpise uvedená zlúčenina sa kryštalizovala z dietyléteru. Teplota topenia 65 až 69 °C.

Príklad A6

Kyselina (4a*S*,8a*R*)-4-(3,4-dimetoxifenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-yl}benzoová

Pripravila sa z medziproduktu A7 ako je opísané pre zlúčeninu z príkladu A1. Kryštalizovala z dietyléteru. Teplota topenia 185 až 186 °C.

Príklad A7

(-)- α -Metylbezylamínová soľ kyseliny (1*R*,2*S*)-2-(3,4-dimetoxibenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoovej

Pripravil sa analogicky ako je opísané pre medziprodukt A4 použitím východiskovej zlúčeniny A9 namiesto A8.

Príklad A8

Kyselina (*cis*)-2-(3,4-dietoxybenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoová

Pripravená spôsobom opísaným vo WO98/31674.

Príklad A9

Kyselina (*cis*)-2-(3,4-dimetoxibenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoová

Pripravená spôsobom opísaným vo WO98/31674.

Príklad A10

Kyselina (*cis*)-2-(2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-metoxibenzofurán-4-karbonyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoová

Pripravená spôsobom opísaným vo WO99/31090.

Príklad A11

Kyselina (*cis*)-4-[4-(7-metoxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-4-yl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1*H*-ftalazín-2-ylmetyl]-benzoová

Roztok 0,05 mol (*cis*)-4-(7-metoxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ónu (východisková zlúčenina A12) a 0,15 mol hydridu sodného v 100 ml dimetylformamidu sa miešal pri teplote miestnosti 30 minút, potom sa k roztoku pridalo 0,05 mol kyseliny 4-chlórmetylbenzoovej. Táto zmes sa ponechala miešať 18 hodín a potom sa naliala do vody. Tento roztok sa

okysliť kyselinou chlorovodíkovou a následne sa extrahoval s dichlórmétánom. Organický roztok sa vysušil nad síranom horečnatým a odparil sa. Zlúčenina kryštalizovala z dietyléteru. Teplota topenia 219 až 220 °C.

Príklad A12

(*cis*)-4-(7-Metoxi-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2*H*-ftalazín-1-ón

Pripravený spôsobom opísaným vo WO99/31090.

Komerčná využiteľnosť

Zlúčeniny podľa vynálezu majú prospešné farmakologické vlastnosti, ktoré ich robia komerčne využiteľnými. Ako selektívne cyklické nukleotidové inhibítory fosfodiesterázy (PDE) (najmä typu 4), sú vhodné na jednej strane ako bronchiálne terapeutiká (na liečenie obštrukcie dýchacích ciest ich rozťahnutím, ale tiež kvôli ich účinku, že zvyšujú rýchlosť dýchania alebo intenzitu dýchania) a na odstránenie erektilnej dysfunkcie vzhľadom na ich účinok na rozšírenie ciev, ale na druhej strane najmä na liečenie ochorení najmä zápalovej povahy, napríklad dýchacích ciest (astma profylaxis), kože, čriev, očí, centrálného nervového systému (CNS) a kĺbov, ktoré sú sprostredkované mediátormi, ako je histamín, PAF (faktor aktivujúci krvné doštičky), deriváty kyseliny arachidónovej, ako sú leukotriény a prostaglandíny, cytokíny, interleukíny, chemokíny, alfa-, beta- a gama-interferón, faktor tumorovej nekrózy (TNF) alebo kyslíkové radikály a proteázy. V tomto kontexte, zlúčeniny podľa vynálezu sú výhodné svojou nízkou toxicitou, dobrou črevnou absorpciou (vysoká biodostupnosť), vysokým terapeutickým rozsahom a absenciou závažných vedľajších účinkov.

Vďaka ich PDE4 inhibujúcim vlastnostiam sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu uplatniť v humánnej a veterinárnej medicíne ako terapeutiká tam, kde sa môžu použiť, napríklad na liečenie a prevenciu nasledujúcich ochorení: akútne a chronické (najmä zápalové a spôsobené alergénmi) ochorenia dýchacích ciest rôzneho pôvodu (bronchitída, alergická bronchitída, bronchiálna astma, emfyzém, COPD); dermatózy (najmä proliferatívneho, zápalového a alergického typu), ako sú

napríklad psoriáza (vulgaris), toxický a alergický kontaktný ekzém, atopický ekzém, seboroický ekzém, jednoduchý ekzém, úpal, pruritus v anogenitálnej oblasti, ložisková alopecia, hypertrofické jazvy, diskoidný lupus erythematosus, folikulárne a veľkoplošné pyodermie, endogénne a exogénne akné, acne rosacea a ďalšie proliferatívne, zápalové a alergické kožné ochorenia; ochorenia, ktoré sú na báze zvýšeného uvoľňovania TNF a leukotriénov, napríklad ochorenia artritického typu (reumatoidná artritída, reumatoidná spondylitída, osteoartritída a ďalšie artritické stavy), ochorenia imunitného systému (AIDS, skleróza multiplex), reakcie štep-versus-hostiteľ, reakcie odvrhnutia transplantátu, druhy šoku (septický šok, endotoxínový šok, gramnegatívna sepsa, syndróm toxického šoku a ARDS (syndróm akútnej respiračnej tiesne dospelých) a tiež všeobecné zápal v gastro-intestinálnom trakte (Crohnova choroba a ulceratívna kolitída); ochorenia na báze alergických a/alebo chronických, chybných imunologických reakciách v oblasti horných dýchacích ciest (hrtan, nos) a susediacich oblastiach (paranazálne dutiny, oči), ako je napríklad alergická rinitída/sinusitída, chronická rinitída/sinusitída, alergická konjunktivitída a tiež nazálne polypy; ale tiež ochorenia srdca, ktoré sa môžu liečiť PDE inhibítormi, ako je napríklad srdcová nedostatočnosť, alebo ochorenia, ktoré sa môžu liečiť upokojujúcim účinkom PDE inhibítorov na tkanivo, ako je napríklad erektilná dysfunkcia alebo kolika obličiek a močovodov v spojení s obličkovými kameňmi. Okrem toho, zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu uplatniť pri liečení diabetes insipidus a ochorení súvisiacich s inhibíciou metabolizmu mozgu, ako je napríklad mozgová senilita, senilná demencia (Alzheimerova choroba), zhoršenie pamäte v súvislosti s Parkinsonovou chorobou alebo mnohoinfarktová demencia; a tiež ochorenia centrálného nervového systému, ako sú napríklad depresie alebo artériosklerotická demencia.

Ďalej vynálezu poskytuje spôsob liečenia cicavcov, vrátane človeka, ktoré trpia jednou z vyššie uvedených chorôb. Spôsob zahŕňa podávanie chorému cicavcovi terapeuticky aktívne a farmakologicky účinné a prijateľné množstvá jednej alebo viacerých zlúčenín podľa vynálezu.

Vynález sa ďalej týka zlúčenín podľa vynálezu na použitie na liečenie a/alebo prevenciu ochorení, najmä uvedených ochorení.

Vynález sa takisto týka použitia zlúčenín podľa vynálezu na výrobu liekov na liečenie a/alebo prevenciu uvedených ochorení.

Vynález ďalej poskytuje farmaceutické prostriedky na liečenie a/alebo prevenciu uvedených ochorení, ktoré obsahujú jednu alebo viac zlúčenín podľa vynálezu.

Ďalej vynález poskytuje výrobok, ktorý zahrnuje obalový materiál a farmaceutický prostriedok obsiahnutý vnútri uvedeného obalového materiálu, pričom farmaceutický prostriedok je terapeuticky účinný na antagonizáciu účinkov cyklických nukleotidových fosfodiesteráz typu 4 (PDE4), na zlepšenie symptómov chorôb sprostredkovaných PDE4, a pričom obalový materiál zahrnuje etiketu alebo príbalový leták, ktorý udáva, že farmaceutický prostriedok je použiteľný na prevenciu alebo liečenie chorôb sprostredkovaných PDE4, a pričom uvedený farmaceutický prostriedok obsahuje jednu alebo viac zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu. Obalový materiál, etiketa alebo príbalový leták okrem iného sú analogické alebo sa podobajú tomu, čo sa všeobecne považuje ako štandardný obalový materiál, etiketa a príbalový leták pre lieky, ktoré majú príbuzné použitie.

Farmaceutické prostriedky sa pripravujú spôsobmi, ktoré sú ako také známe a pre odborníkov v tejto oblasti sú bežné. Ako lieky sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu (= aktívne zlúčeniny) používajú buď ako také alebo výhodne v kombinácii s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami a/alebo excipientami, napríklad vo forme tabliet, potáhaných tabliet, kapsúl, pastiliek, čapíkov, náplastí (napríklad TTS), emulzií, suspenzií, gélov alebo roztokov, pričom obsah aktívnej zlúčeniny je výhodne v rozsahu medzi 0,1 a 95 %, a kde použitím vhodne vybraných pomocných látok a/alebo excipientov môže byť dosiahnutý požadovaný začiatok nástupu alebo účinkov farmaceutických foriem na podávanie (ako sú napríklad formy s oneskoreným uvoľňovaním alebo enterické formy).

Odborník v tejto oblasti techniky je na základe svojich odborných znalostí oboznámený s pomocnými látkami, ktoré sú vhodné pre požadované farmaceutické prostriedky. Okrem rozpúšťadiel, činidiel tvoriacich gély, masťových základov a iných aktívnych excipientov pre zlúčeniny, možno použiť napríklad antioxidanty, dispergačné činidlá, emulgátory, konzervačné prostriedky, solubilizátory, farbivá, komplexotvorné činidlá alebo permeačné promótory.

Podávanie liekov podľa vynálezu sa môže uskutočniť akýmkoľvek obvykle používaným spôsobom podávania dostupným v danej oblasti techniky, ilustračné príklady vhodných spôsobov podávania zahŕňujú intravenózne, perorálne, nazálne, parenterálne, lokálne, transdermálne a rektálne podanie. Výhodným je perorálne a intravenózne podanie.

Na liečenie ochorení respiračného traktu sa zlúčeniny podľa vynálezu výhodne podávajú tiež inhalačne vo forme aerosólu. Aerosólové častice v tuhej, kvapalnej alebo zmiešanej zmesi majú priemer od 0,5 do 10 μm , výhodne 2 až 6 μm .

Tvorba aerosólu sa dá dosiahnuť napríklad pomocou tlakom hnaných tryskových rozprašovačov alebo ultrazvukových rozprašovačov, výhodne však pomocou hnacím plynom vytváranými aerosólmi s odmeriavanými dávkami alebo použitím mikronizovaných aktívnych látok bez hnacieho plynu z inhalačných kapsúl.

V závislosti od použitého inhalačného systému inhalačné prípravky obsahujú popri aktívnych zlúčeninách ďalšie požadované excipienty, ako sú hnacie plyny (napríklad Frigen v inhalátoroch s odmeriavanými dávkami), povrchovoaktívne látky, emulgátory, stabilizátory, konzervačné prostriedky, aromatizačné látky alebo plnivá (napríklad laktóza v práškových inhalátoroch) alebo, ak sú požadované, aj ďalšie účinné zlúčeniny.

Na účely inhalácie sú dostupné rôzne prístroje, s ktorými sa môžu tvoriť aerosóly s optimálnou veľkosťou častíc a podávať spôsobom, ktorý je vysoko prispôbený pacientom. Popri používaní adaptérov (Spacer, Expander) a nádob v tvare hrušky (napríklad Nebulator®, Volumatic®) a tiež automatického zariadenia emitujúceho oblak jemných kvapôčok (Autohaler®) pre inhalátory s odmeriavaným dávkovaním, existujú najmä v oblasti práškových inhalátorov rôzne technické roztoky (napríklad Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® alebo inhalátor opísaný v európskej patentovej prihláške EP 0 505 321), s ktorými sa dá dosiahnuť optimálne podanie účinnej zlúčeniny.

Na liečenie dermatóz sa zlúčeniny podľa vynálezu používajú najmä vo forme liekov, ktoré sú vhodné na lokálne použitie. Na výrobu liekov sa zlúčeniny podľa vynálezu (= aktívne zlúčeniny) výhodne zmiešajú s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami a ďalej sa spracovávajú na získanie vhodných farmaceutických

formulácií. Výhodnými farmaceutickými formuláciami, ktoré sa môžu spomenúť, sú napríklad prášky, emulzie, suspenzie, spreje, oleje, masti, tukové masti, krémy, pasty, gély alebo roztoky.

Lieky podľa vynálezu sa pripravujú spôsobmi, ktoré sú ako také známe. Dávkovanie aktívnych zlúčenín sa uskutočňuje rádovo v množstve, obvyklom pre PDE inhibítory. Teda formy na lokálne podanie (ako sú napríklad masti) na liečenie dermatóz obsahujú aktívne zlúčeniny v koncentrácii napríklad 0,1 až 99 %. Dávka na inhalačné podanie je obvykle medzi 0,1 a 3 mg za deň. Obvyklá dávka v prípade systémovej liečby (perorálnej alebo intravenózne) je medzi 0,03 a 3 mg/kg za deň.

Biologické výskumy

Druhý mediátor, cyklický AMP (cAMP) je dobre známy na inhibíciu zápalových a imunokompetentných buniek. PDE4 izoenzým je značne exprimovaný v bunkách, ktoré sa zúčastňujú spustenia a vývoja zápalových ochorení (H. Tenor a C. Schudt, v "Phosphodiesterase Inhibitors", str. 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996), a jeho inhibícia vedie k zvýšeniu vnútro-bunkovej koncentrácie cAMP a teda k inhibícii bunkovej aktivácie (J. E. Souness a ďalší, Immunopharmacology 47, 127-162, 2000).

Protizápalový potenciál PDE4 inhibítorov *in vivo* v rôznych zvieracích modeloch bol opísaný v M. M. Teixeira, TiPS 18, 164-170, 1997. Na výskum PDE4 inhibície na bunkovej úrovni (*in vitro*) sa môže merať veľké množstvo prozápalových odpovedí. Príkladmi je tvorba superoxidu neutrofilnými (C. Schudt a ďalší, Arch. Pharmacol. 344, 682-690, 1991) alebo eozinofilnými (A. Hatzelmann a ďalší, Brit. J. Pharmacol. 114, 821-831, 1995) granulocytmi, ktorá sa dá merať ako luminolom zvýšená chemiluminiscencia alebo ako tvorba faktora- α tumorovej nekrózy v monocytoch, makrofágoch alebo dendritických bunkách (Gantner a ďalší, Brit. J. Pharmacol. 121, 221-231, 1997 a Pulmonary Pharmacol. Therap. 12, 377-386, 1999). Okrem toho, imunomodulačný potenciál PDE4 inhibítorov je zrejmý z inhibície odpovedí T buniek, ako je tvorba cytokínu alebo proliferácia (D. M. Essayan, Biochem Pharmacol. 57, 965-973, 1999). Zlúčeninami, ktoré inhibujú vylučovanie vyššie uvedených prozápalových mediátorov, sú tie, ktoré inhibujú

PDE4. PDE4 inhibícia pomocou zlúčenín podľa vynálezu je teda hlavným ukazovateľom na potlačenie zápalových procesov.

Spôsob merania inhibície PDE4 aktivity

PDE4 aktivita sa určila spôsobom podľa Thompsona a ďalších (Adv. Cycl. Nucl. Res. 10, 69-92, 1979), s niekoľkými obmenami (Bauer a Schwabe, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). V konečnom testovanom objeme 200 μ l (96-jamkové mikrotitračné platne) testovaná zmes obsahovala 20 mM Tris (pH 7,4), 5 mM $MgCl_2$, 0,5 μ M cAMP, [3H]cAMP (asi 30 000 cpm/test), testovanú zlúčeninu a alikvótnu časť cytosólu z ľudských neutrofilov, ktoré majú predovšetkým PDE4 aktivitu, ako opísal Schudt a ďalší (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344, 682-690, 1991). Zahnutý bol tiež aj PDE3 špecifický inhibítor motapizón (1 μ M) na potlačenie PDE3 aktivity, pochádzajúcej z kontaminujúcich krvných doštičiek. Pripravili sa zásobné roztoky testovaných zlúčenín v DMSO, ktoré sa ďalej riedili 1:100 (objemový pomer) v testoch, aby sa získali požadované konečné koncentrácie inhibítorov pri koncentrácii DMSO 1 % objemové, ktorý samotný len nepatrne ovplyvňuje PDE4 aktivitu.

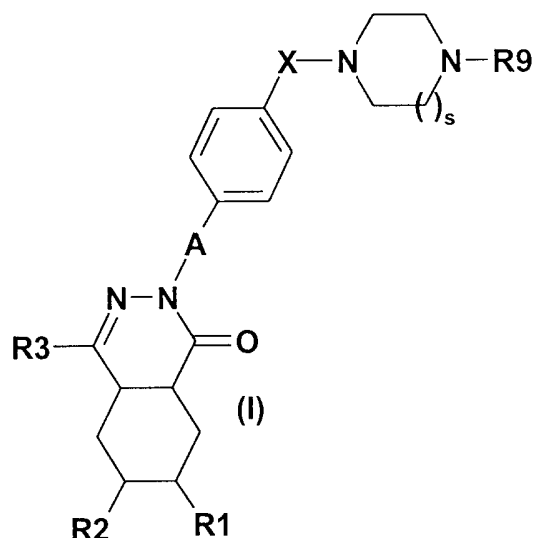
Po predinkubácii 5 minút pri 37 °C sa reakcia začala pridaním substrátu (cAMP) a testované vzorky sa inkubovali ďalších 15 minút pri 37 °C. Pridalo sa 50 μ l 0,2N HCl, aby sa reakcia zastavila a vzorky sa nechali na ľade asi 10 minút. Po inkubácii s 25 μ g 5'-nukleotidázy (jed hada *Crotalus atrox*) 10 minút pri 37 °C sa vzorky naniesli na QAE Sephadex A-25 (objem lôžka 1 ml). Stĺpce sa eluovali 2 ml 30 mM mravčanu amónneho (pH 6,0) a v eluáte sa počítala rádioaktivita. Výsledky sa korigovali vzhľadom na hodnoty slepého pokusu (merané v prítomnosti denaturovaného proteínu), ktoré boli pod 5 % celkovej rádioaktivity. Množstvo hydrolyzovaných cyklických nukleotidov nepresahovalo 30 % pôvodnej koncentrácie substrátu. Hodnoty IC_{50} pre zlúčeniny podľa vynálezu na inhibíciu PDE4 aktivity sa určili z kriviek koncentrácia-inhibícia nelineárnou regresiou.

Pre nasledujúce zlúčeniny sú určené inhibičné hodnoty [stanovené ako $-\log IC_{50}$ (mol/l)] vyššie ako 9. Číslovanie zlúčenín zodpovedá číslam príkladov.

Zlúčeniny 8 až 15 a 18 až 29.

PATENTOVÉ NÁROKY

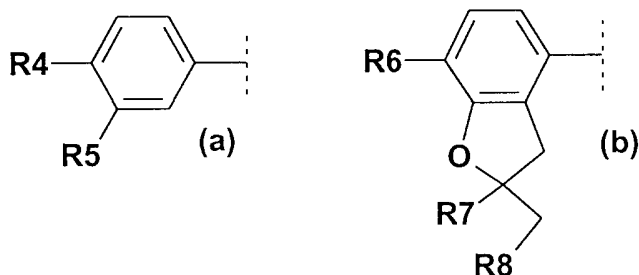
1. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I



kde

R1 a R2 sú obidva vodík alebo spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,

R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R5 je 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy, alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R6 je 1-4C-alkoxy, 3-5C-cykloalkoxy, 3-5C-cykloalkylmetoxy, alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R7 je 1-4C-alkyl, a

R8 je vodík alebo 1-4C-alkyl,
alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané, vytvárajú spiro-spojený 5-, 6- alebo 7-členný uhľovodíkový kruh, ktorý môže byť prerušený atómom kyslíka alebo síry,

A je väzba alebo metylén ($-\text{CH}_2-$),

R9 je $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{12}$, Aryl, Hetaryl, fenyprop-1-én-3-yl alebo 1-metyl-piperidín-4-yl,

R10 je vodík, 1-4C-alkyl, $-\text{OR}_{13}$, furanyl, indolyl, fenyl, pyridyl, fenyl substituovaný R16 a/alebo R17 alebo pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R11 je $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$,

R12 je $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$, tetrahydrofuranyl alebo pyridinyl,

R13 je 1-4C-alkyl,

R14 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

R15 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

alebo R14 a R15 spolu a so zahrnutím atómu dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú 4-morfolinyl-, 1-pyrolidinyl-, 1-piperidinyl- alebo 1-hexahydroazepinylový kruh,

Aryl je fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, fenyl substituovaný R16 a/alebo R17, pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R16 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R17 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

R18 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R19 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

Hetaryl je indol-4-yl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl, 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo 3-o-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl,

n je celé číslo od 1 do 4,

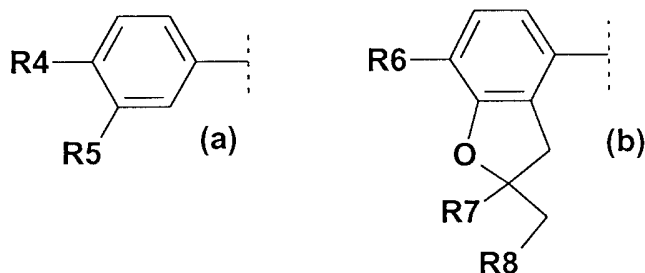
m je celé číslo od 1 do 4,

s je celé číslo od 1 do 2,

X je $-\text{C}(\text{O})-$ alebo $-\text{S}(\text{O})_2-$,

a soli týchto zlúčenín.

2. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde
R1 a R2 sú obidva vodík alebo spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,
R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je 1-2C-alkoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R5 je 1-4C-alkoxy,

R6 je 1-2C-alkoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané, vytvárajú spiro-spojený cyklopentánový, cyklohexánový, tetrahydrofuránový alebo tetrahydropyránový kruh,

A je väzba alebo metylén (-CH₂-),

R9 je -C(O)R10, -(CH₂)_m-C(O)R11, -(CH₂)_nR12, Aryl, Hetaryl, fenyprop-1-én-3-yl alebo 1-metyl-piperidín-4-yl,

R10 vodík, 1-4C-alkyl, -OR13, furanyl, indolyl, pyridyl alebo pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R11 je -N(R14)R15,

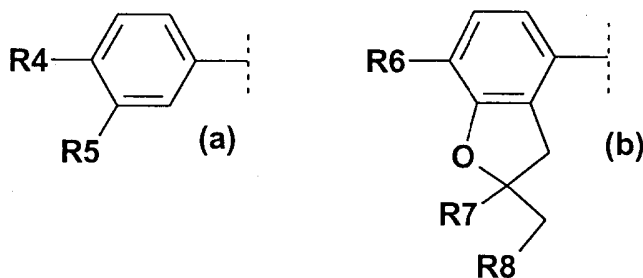
R12 je -N(R14)R15, tetrahydrofuranyl alebo pyridinyl,

R13 je 1-4C-alkyl,

R14 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

R15 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,
alebo R14 a R15 spolu a so zahrnutím atómu dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú
4-morfolinyl-, 1-pyrolidinyl-, 1-piperidinyl- alebo 1-hexahydroazepinylový kruh,
Aryl je fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, fenyl substituovaný R16 a/alebo R17, pyridyl
substituovaný R18 a/alebo R19,
R16 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,
R17 je halogén alebo 1-4C-alkyl,
R18 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,
R19 je halogén alebo 1-4C-alkyl,
Hetaryl je indol-4-yl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-
pyridazín-4-yl, 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo 3-o-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl,
n je celé číslo od 1 do 4,
m je celé číslo od 1 do 4,
s je 1,
X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,
a soli týchto zlúčenín.

3. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde
R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,
R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je metoxy alebo etoxy,
R5 je metoxy alebo etoxy,
R6 je metoxy,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané, tvoria cyklopentánový alebo cyklohexánový kruh,

A je väzba alebo metylén (-CH₂-),

R9 je fenyl, pyrid-2-yl, pyrid-4-yl, pyrimidín-2-yl, 3-dimetylaminopropyl, 2-dimetyl-aminoetyl, dimetylaminokarbonylmetyl, furán-2-yl-metanoyl, formyl, etoxy-karbonyl, 5-nitropyridín-2-yl, 3,5-dichlórpýridín-4-yl, 2-(morfolín-4-yl)etyl, 3-(morfolín-4-yl)propyl, 2-morfolín-4-yl-2-oxo-etyl, 2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl, 1*H*-indol-4-yl, tetrahydrofurán-2-ylmetyl, 2-(pyrolidín-1-yl)etyl, pyridín-4-ylmetyl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 1-metyl-piperidín-4-yl, 5-trifluórmetyl-pyridín-2-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl, 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl, 3-*o*-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo (*E*)-3-fenylalyl,

s je 1,

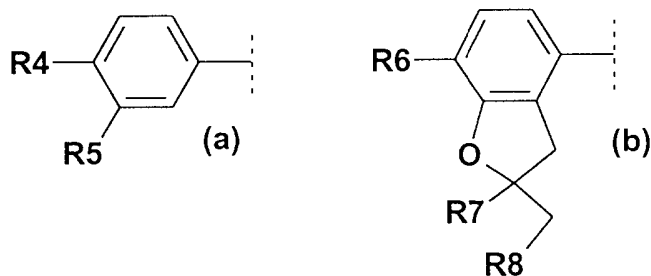
X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,

a soli týchto zlúčenín.

4. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,

R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je metoxy alebo etoxy,

R5 je metoxy alebo etoxy,

R6 je metoxy,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

A je väzba,

R9 je fenyl, pyrid-2-yl, pyrid-4-yl, 3-dimetylaminopropyl, 2-dimetylaminoethyl, dimetylaminokarbonylmetyl, furán-2-yl-metanoyl, formyl, etoxykarbonyl, 5-nitropyridín-2-yl, 3,5-dichlóropyridín-4-yl, 2-(morfolín-4-yl)ethyl, 3-(morfolín-4-yl)-propyl, 2-morfolín-4-yl-2-oxo-ethyl, 2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-ethyl, 1*H*-indol-4-yl, tetrahydrofurán-2-ylmetyl, 2-(pyrolidín-1-yl)ethyl, pyridín-4-ylmetyl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 1-metyl-piperidín-4-yl, 5-trifluórmetyl-pyridín-2-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl, 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl, 3-*o*-tolyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo (*E*)-3-fenylalyl,

s je 1,

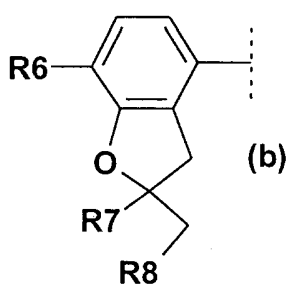
X je -C(O)-,

a soli týchto zlúčenín.

5. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,

R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca b



kde

R6 je metoxy,

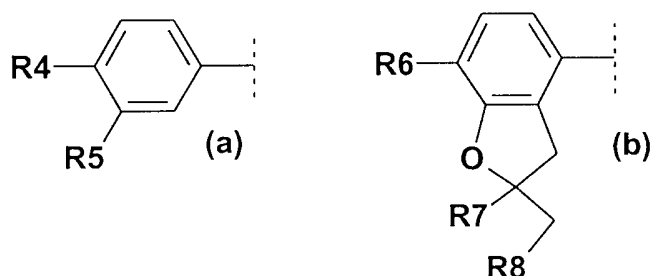
R7 je metyl a

R8 je vodík,

A je metylén (-CH₂-),

R9 je pyrimidín-2-yl, 3-dimetylaminopropyl alebo 2-(morfolín-4-yl)etyl,
s je 1,
X je -C(O)-,
a soli týchto zlúčenín.

6. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde
R1 a R2 sú obidva vodík alebo spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,
R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je 1-4C-alkoxy alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R5 je 1-8C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy, alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R6 je 1-4C-alkoxy, 3-5C-cykloalkoxy, 3-5C-cykloalkylmetoxy, alebo 1-4C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R7 je 1-4C-alkyl, a

R8 je vodík alebo 1-4C-alkyl,

alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané, vytvárajú spiro-spojený 5-, 6- alebo 7-členný uhľovodíkový kruh, ktorý môže byť prerušený atómom kyslíka alebo síry,

A je väzba,

R9 je -C(O)R10, -(CH₂)_m-C(O)R11, -(CH₂)_nR12, Aryl, Hetaryl, fenyprop-1-én-3-yl alebo 1-metyl-piperidín-4-yl,

R10 je vodík, 1-4C-alkyl, -OR13, furanyl, indolyl, fenyl, pyridyl, fenyl substituovaný R16 a/alebo R17 alebo pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R11 je -N(R14)R15,

R12 je -N(R14)R15, tetrahydrofuranyl alebo pyridinyl,

R13 je 1-4C-alkyl,

R14 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

R15 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

alebo R14 a R15 spolu a so zahrnutím atómu dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú 4-morfolinyl-, 1-pyrolidinyl-, 1-piperidinyl- alebo 1-hexahydroazepinylový kruh,

Aryl je fenyl, pyridyl, fenyl substituovaný R16 a/alebo R17, pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R16 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R17 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

R18 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R19 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

Hetaryl je indol-4-yl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl alebo 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl,

n je celé číslo od 1 do 4,

m je celé číslo od 1 do 4,

s je celé číslo od 1 do 2,

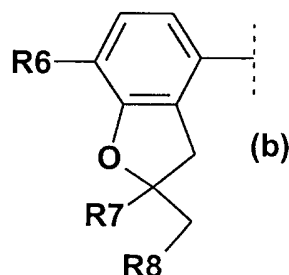
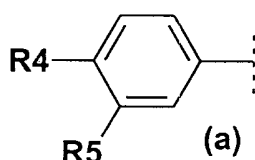
X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,

a soli týchto zlúčenín.

7. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R1 a R2 sú obidva vodík alebo spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,

R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je 1-2C-alkoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R5 je 1-4C-alkoxy,

R6 je 1-2C-alkoxy alebo 1-2C-alkoxy, ktorý je úplne alebo prevažne substituovaný fluórom,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané, vytvárajú spiro-spojený cyklopentánový, cyklohexánový, tetrahydrofuránový alebo tetrahydropyránový kruh,

A je väzba,

R9 je -C(O)R10, -(CH₂)_m-C(O)R11, -(CH₂)_nR12, Aryl, Hetaryl, fenyprop-1-én-3-yl alebo 1-metyl-piperidín-4-yl,

R10 vodík, 1-4C-alkyl, -OR13, furanyl, indolyl, pyridyl alebo pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R11 je -N(R14)R15,

R12 je -N(R14)R15, tetrahydrofuranyl alebo pyridinyl,

R13 je 1-4C-alkyl,

R14 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

R15 je vodík, 1-4C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl alebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

alebo R14 a R15 spolu a so zahrnutím atómu dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú 4-morfolinyl-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl- alebo 1-hexahydroazepinylový kruh,

Aryl je fenyl, pyridyl, fenyl substituovaný R16 a/alebo R17, pyridyl substituovaný R18 a/alebo R19,

R16 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R17 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

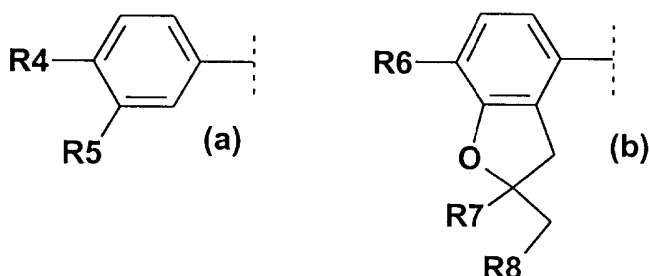
R18 je halogén, nitroskupina, 1-4C-alkyl, trifluórmetyl alebo 1-4C-alkoxy,

R19 je halogén alebo 1-4C-alkyl,

Hetaryl je indol-4-yl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl alebo 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl,

n je celé číslo od 1 do 4,
m je celé číslo od 1 do 4,
s je 1,
X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,
a soli týchto zlúčenín.

8. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde
R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,
R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je metoxy alebo etoxy,

R5 je metoxy alebo etoxy,

R6 je metoxy,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

alebo kde

R7 a R8 spolu a so zahrnutím dvoch atómov uhlíka, na ktoré sú viazané,
tvoria cyklopentánový alebo cyklohexánový kruh,

A je väzba,

R9 je fenyl, pyrid-2-yl, dimethylaminopropyl, dimethylaminoetyl, furán-2-yl-metanoyl, formyl, etoxykarbonyl, 5-nitropyridín-2-yl, 3,5-dichlórpyridín-4-yl, 2-(morfolín-4-yl)etyl, 3-(morfolín-4-yl)propyl, indol-4-yl, tetrahydrofurán-2-ylmetyl, 2-(pyrolidín-1-yl)-etyl, pyridín-4-ylmetyl, 2-metyl-chinolín-4-yl, 1-metyl-piperidín-4-

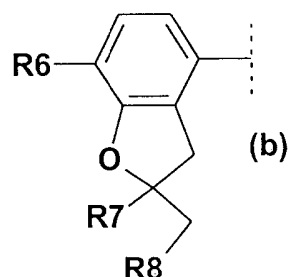
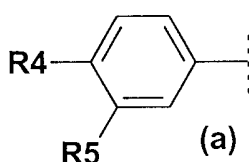
yl, 5-trifluórmetyl-pyridín-2-yl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl,
3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl alebo fenylprop-1-én-3-yl,

s je 1,

X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,

a soli týchto zlúčenín.

9. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde
R1 a R2 spolu vytvárajú ďalšiu väzbu,
R3 znamená benzénový derivát všeobecného vzorca a alebo b



kde

R4 je metoxy alebo etoxy,

R5 je metoxy alebo etoxy,

R6 je metoxy,

R7 je metyl, a

R8 je vodík,

A je väzba,

R9 je fenyl, pyrid-2-yl, dimetylaminopropyl, dimetylamoetyl, furán-2-yl-metanoyl,
formyl, etoxykarbonyl, 5-nitropyridín-2-yl, 3,5-dichlórpyridín-4-yl, 2-(morfolín-4-
yl)etyl, 5-chlór-6-oxo-1-fenyl-1,6-dihydro-pyridazín-4-yl, 3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-
5-yl alebo fenylprop-1-én-3-yl,

s je 1,

X je -C(O)- alebo -S(O)₂-,

a soli týchto zlúčenín.

10. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v ktorých vodíkové atómy v polohách 4a a 8a sú v *cis*-konfigurácii.

11. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v ktorých absolútna konfigurácia (podľa pravidiel podľa Cahn, Ingolda a Preloga) je *S* v polohe 4a a *R* v polohe 8a.

12. Piperazino-deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na použitie na liečenie chorôb.

13. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje piperazino-derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1 spolu s bežnými farmaceutickými pomocnými látkami a/alebo nosičmi.

14. Použitie piperazino-derivátu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu lieku na liečenie chorôb dýchacích ciest.