

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/29049 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 495/04,
491/04, A61K 31/4188, A61P 17/00, 29/00 // (C07D
495/04, 335:00, 235:00) (C07D 491/04, 311:00, 235:00)

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09926

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Oktober 2000 (10.10.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 50 647.7 21. Oktober 1999 (21.10.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EGGENWEILER,
Michael [DE/DE]; Heinrichstrasse 46, 64331 Weiterstadt
(DE). ROCHUS, Jonas [DE/DE]; Stormstrasse 7, 64291
Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbau-
mallee 59, 64297 Darmstadt (DE). GASSEN, Michael
[DE/DE]; Bessunger Strasse 169b, 64347 Griesheim (DE).
PÖSCHKE, Oliver [DE/DE]; Dahlienweg 25, 65201
Wiesbaden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

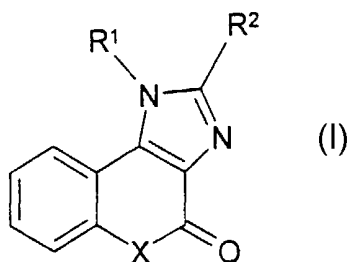
Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE VII INHIBITORS

(54) Bezeichnung: IMIDAZOLDERIVATE ALS PHOSPHODIESTERASE VII-HEMMER



(57) Abstract: The invention relates to imidazole derivatives of formula (I), wherein R¹ means H, A, benzyl, indane-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthaline-5-yl, dibenzothio-
iophene-2-yl or phenyl that is unsubstituted or substituted once, twice or three times by
means of Hal, A, A-CO-NH, benzyloxy, alkoxy, COOH or COOA, R² means H or A,
X means O or S, Hal means F, Cl, Br or I and A means alkyl with 1 to 6 C-atoms. The
invention also relates to the physiologically acceptable salts and/or solvates thereof
acting as phosphodiesterase VII inhibitors. The invention further relates to the use
thereof for producing a medicament.

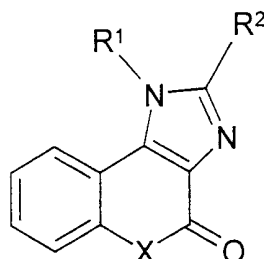
(57) Zusammenfassung: Imidazolderivate der Formel (I), worin R¹ H, A, Benzyl,
Indan-5-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalin-5-yl, Dibenzothiophen-2-yl oder unsubsti-
tuiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-CO-NH, Benzyloxy, Alkoxy,
COOH oder COOA substituiertes Phenyl, R² H oder A, X O oder S, Hal F, Cl, Br oder I, A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten,
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als Phosphodiesterase VII-Hemmer und deren Verwendung zur
Herstellung eines Arzneimittels.

WO 01/29049 A2

Imidazolderivate als Phosphodiesterase VII-Hemmer

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



I

10

worin

R¹ H, A, Benzyl, Indan-5-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalin-5-yl,
Dibenzothiophen-2-yl oder
unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
15 A-CO-NH, Benzyloxy, Alkoxy, COOH oder COOA substituiertes
Phenyl,

R² H oder A,

X O oder S,

20

Hal F, Cl, Br oder I,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate

als Phosphodiesterase VII-Hemmer.

25

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Verbindungen der
Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergi-
schen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis,
30 Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Au-
toimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose,
Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose,
Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tu-
mormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

35

Benzopyranoimidazole sind z.B. beschrieben von M.Trkovnik et al. in Org. Prep. Proced. Int. (1987), 19(6), 450-5 oder von V.L. Savel'ev et al. in Khim.-Farm. Zh. (1983), 17(6), 697-700.

5 Benzothiopyranoimidazolderivate kennt man z.B. von V.L. Savel'ev et al. aus Khim. Geterotsikl. Soedin. (1980), (4), 479-83.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

15 Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der "Rolipram insensitiven" cAMP Phosphodiesterase (PDE VII).

Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B von M.A. Giembycz et al. in Br. J. Pharmacol. (1996), **118**, 1945-1958 beschrieben sind.

Die Affinität der Verbindungen für cAMP-Phosphodiesterase (PDE VII) wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

25 Zur Durchführung der Bestimmungen wurden anstelle von T-Lymphozyten homogenisierte SK-N-SH Neuroblastomazellen verwendet, zur PDE III Inhibierung wurde CI-930 eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen selektiven PDE III Inhibitor (J.A. Bristol et al., J. Med. Chem. 1984, 27(9), 1099-1101).

35 Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Die antiasthmatische Wirkung kann z. B. analog der Methode von T. Olsson, *Acta allergologica* **26**, 438-447 (1971), bestimmt werden.

5 Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18th Annual Meeting, 1996), können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

10 Die Verbindungen zeigen außerdem eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von $\text{TNF}\alpha$ (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmun-
15 krankheiten, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

Die antiinflammatorische Wirkung der Substanzen der Formel I und ihre
20 Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis, kann analog den Methoden von N. Sommer et al., *Nature Medicine* **1**, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., *Clin. Exp. Immunol.* **100**, 126-132 (1995) bestimmt werden.

25 Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt werden. Die anti-kachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., *J. Clin. Invest.* **95**, 2367ff. (1995); J.M. Argiles et al., *Med. Res. Rev.* **17**, 477ff. (1997)).

30 Die PDE VII-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet (für PDE IV-Hemmer vgl. D. Marko et al., *Cell Biochem. Biophys.* **28**, 75ff. (1998)).

35

Sie können weiterhin für die Therapie von Sepsis und zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden, ferner zur Behandlung T-Zellen-abhängiger Krankheiten (L.Li et al., Science, 1999, 283, 848-851).

5

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von Phosphodiesterase VII-hemmern zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

10

15

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe zur PDE VII Inhibierung in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

20

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl. A bedeutet auch Cycloalkyl wie z.B. Cyclohexyl.

25

Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy. Hal bedeutet vorzugsweise F oder Cl.

30

A-CO-NH bedeutet vorzugsweise Acetamido.

35

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-

men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere

5 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,

10 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

20 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide

25 Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

30

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro

35 Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für

jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die in den nachstehenden Beispielen aufgeführten Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als PDE VII-Hemmer sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer

5 Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

Beispiele:

10

1-Phenyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Benzyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Cyclohexyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
15 1-Cyclopentyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Butyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Isopropyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Propyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Ethyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
20 1-Methyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
[1]Benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
2-Methyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,

25

1-Phenyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Benzyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Cyclohexyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Cyclopentyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
30 1-Butyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Isopropyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Propyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Ethyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-Methyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
35 [1]Benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
2-Methyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,

- 1-(2-Chlor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(4-Methyl-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(4-Fluor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
5 1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(3-Chlor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(2,4-Dichlor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(2,5-Dichlor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
10 1-(4-Acetamido-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(2-Fluor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(3-Fluor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(2-Benzoyloxy-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
15 1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(Indan-5-yl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(2-Methoxy-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(2,3-Dichlor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
20 1-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(4-Chlor-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalin-5-yl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-
25 (1H)-on,
1-(Dibenzothiophen-2-yl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(3-Methoxy-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
1-(4-Carboxy-2-methyl-phenyl)-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on.
30

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril ver-

10 schlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter,

15 gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat

35

wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle
20 enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

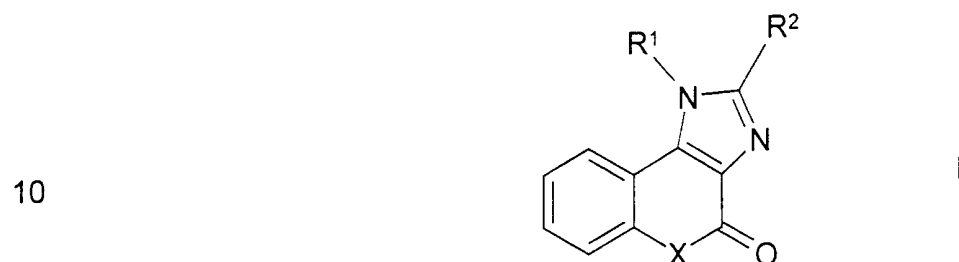
25 Man löst 14 g Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I in 10 l isotoni-scher NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

35

Patentansprüche

- 5 1. Verbindungen der Formel I



worin

- 15 R¹ H, A, Benzyl, Indan-5-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalin-5-yl, Dibenzothiophen-2-yl oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-CO-NH, Benzyloxy, Alkoxy, COOH oder COOA substituiertes Phenyl,
- 20 R² H oder A,
X O oder S,
Hal F, Cl, Br oder I,
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen
- bedeuten,
- 25 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als Phosphodiesterase VII-Hemmer.

- 30 2. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines seiner Solvate.

- 35 3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur

5 Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen
Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis,
Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten,
Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple
Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis,
Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumor-
wachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, At-
herosklerose und AIDS.

10

4. Verwendung von Phosphodiesterase VII-Hemmern zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten,
Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und
15 anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmuner-
krankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus
Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Trans-
plantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tu-
mormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und
20 AIDS.

25

30

35