



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 22 162 T2** 2005.01.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 998 460 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 22 162.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/04477**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 941 361.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/05111**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.02.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.03.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.01.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 221/00**

C07D 401/10, A61K 31/44, C07D 491/04

(30) Unionspriorität:

97112792 25.07.1997 EP

(73) Patentinhaber:

ALTANA Pharma AG, 78467 Konstanz, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**AMSCHLER, Hermann, DE; FLOCKERZI, Dieter,
D-78476 Allensbach, DE; ULRICH, Wolf-Rüdiger,
D-78464 Konstanz, DE; BÄR, Thomas, D-78479
Reichenau, DE; MARTIN, Thomas, D-78462
Konstanz, DE; SCHUDT, Christian, D-78462
Konstanz, DE; HATZELMANN, Armin, D-78467
Konstanz, DE; BEUME, Rolf, D-78465 Konstanz,
DE; HÄFNER, Dietrich, D-78464 Konstanz, DE;
BOSS, Hildegard, D-78476 Allensbach, DE; KLEY,
Hans-Peter, D-78476 Allensbach, DE; SCHMIDT,
Beate, D-78476 Allensbach, DE**

(54) Bezeichnung: **NEUE TETRAZOLDERIVATE**

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

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

Beschreibung

Anwendungsgebiet der Erfindung

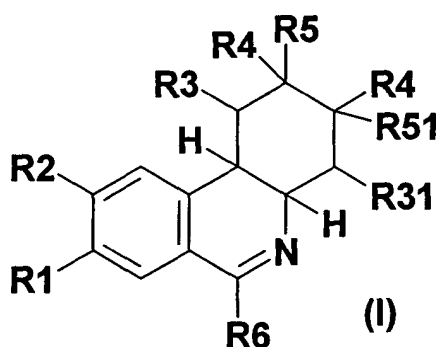
[0001] Die Erfindung betrifft neue 6-[(Tetrazol-5-yl)-phenyl]phenanthridine, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

[0002] In Chem.Ber. 1939, 72, 675-677, J.Chem.Soc., 1956, 4280-4283 und J.Chem.Soc.(C), 1971, 1805 wird die Synthese von partiell hydrierten 6-Phenylphenanthridinen beschrieben. In den internationalen Patentanmeldungen W097/35854 und W097/28131 werden partiell hydrierte 6-Phenylphenanthridine als zyklisch nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Hemmer des Typs 4 beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

[0003] Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen neuen 6-Phenylphenanthridine, die sich vom Stand der Technik insbesondere durch die Substitution am 6-Phenylring unterscheiden,



überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen. Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I, worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 einen durch einen Rest R8 substituierten Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei

R8 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Ar-1-4C-alkyl bedeutet,

wobei

Ar einen unsubstituierten oder durch R9 und/oder R10 substituierten Phenylrest darstellt, und

R9 und R10 unabhängig voneinander Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0004] 1-4C-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- und bevorzugt der Ethyl- und Methylrest.

[0005] 1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isapropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

[0006] 3-7C-Cycloalkoxy steht für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

[0007] 3-7C-Cycloalkylmethoxy steht für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

[0008] Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy-, der 1,2,2-Trifluorethoxy-, insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und bevorzugt der Difluormethoxyrest genannt. "Überwiegend" in diesem Zusammenhang bedeutet, daß mehr als die Hälfte der Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt worden sind.

[0009] 1-2C-Alkylendioxy steht beispielsweise für den Methylendioxy- ($-O-CH_2-O-$) und den Ethylendioxyrest ($-O-CH_2-CH_2-O-$).

[0010] Haben R3 und R31 gemeinsam die Bedeutung 1-4C-Alkylen, so sind die Positionen 1 und 4 in Verbindungen der Formel I durch eine 1-4C-Alkylenbrücke miteinander verknüpft, wobei 1-4C-Alkylen für geradkettige oder verzweigte Alkylenreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht. Beispielsweise seien die Reste Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), Trimethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1,2-Dimethylethylen [$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$] und Isopropyliden [$-C(CH_3)_2-$] genannt.

[0011] Wenn R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, dann sind die Kohlenstoffatome in den Positionen 2 und 3 in Verbindungen der Formel I über eine Doppelbindung miteinander verknüpft.

[0012] 1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl- (5-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl- (4-Methylpentyl-), Neohexyl- (3,3-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

[0013] 3-7C-Cycloalkyl steht für den Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest. Bevorzugt seien die 5-7C-Cycloalkylreste Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl genannt.

[0014] 3-7C-Cycloalkylmethyl steht für einen Methylrest, der durch einen der vorstehend genannten 3-7C-Cycloalkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien genannt der Cyclopentylmethyl- und der Cyclohexylmethylrest.

[0015] Ar-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch einen der vorstehend definierten Arylreste substituiert ist. Beispielsweise seien genannt der p-Methoxybenzyl-, der Phenethyl- und der Benzylrest.

[0016] Halogen im Sinne der Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

[0017] Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I – je nach Substitution – alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung – je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird – im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

[0018] Andererseits kommen – beispielsweise, wenn der Tetrazol-5-ylrest R7 durch R8=H substituiert ist –

auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

[0019] Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

[0020] Dem Fachmann ist bekannt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfaßt daher auch alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel I, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel I.

[0021] Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
 R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
 R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
 R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
 R7 einen durch einen Rest R8 substituierten Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei
 R8 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Ar-1-4C-alkyl bedeutet, wobei
 Ar einen unsubstituierten oder durch R9 und/oder R10 substituierten Phenylrest darstellt, und
 R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0022] Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel 1 sind solche, in denen
 R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
 R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
 R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
 R7 einen durch einen Rest R8 substituierten Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei
 R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 5-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Ar-1-2C-alkyl bedeutet, wobei
 Ar einen unsubstituierten oder durch R9 substituierten Phenylrest darstellt, und
 R9 1-2C-Alkyl oder 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0023] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
 R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,

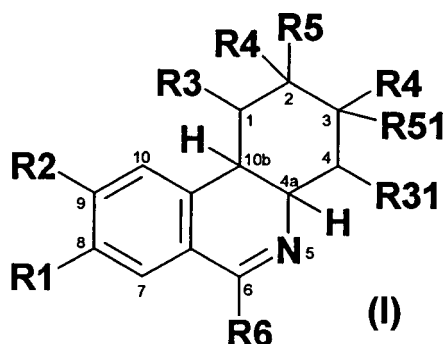
R2 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
 R7 einen durch R8 substituierten Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei
 R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 4-Methoxybenzyl bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0024] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R2 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
 R7 einen durch R8 substituierten 2H-Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei
 R8 Wasserstoff, Ethyl oder 4-Methoxybenzyl bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen

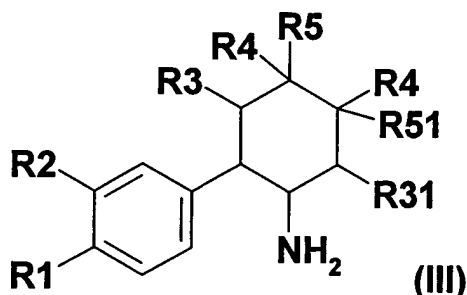
[0025] Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich um chirale Verbindungen mit Chiralitätszentren in den Positionen 4a und 10b und je nach Bedeutung der Substituenten R3, R31, R4, R5 und R51 weiteren Chiralitätszentren in den Positionen 1,2,3 und 4.

Numerierung:



[0026] Die Erfindung umfaßt daher alle denkbaren reinen Diastereomeren und reinen Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 10b cis-ständig zueinander sind. Insbesondere bevorzugt sind dabei die reinen cis-Diastereomeren und die reinen cis-Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis und einschließlich der Racemate.

[0027] Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden. Vorzugsweise erfolgt eine Enantiomerentrennung auf Stufe der Ausgangsverbindungen der Formel III



beispielsweise über Salzbildung der racemischen Verbindungen der Formel III mit optisch aktiven Carbonsäu-

ren. Alternativ können enantiomerenreine Ausgangsverbindungen der Formel III auch über asymmetrische Synthesen dargestellt werden.

[0028] Der Tetrazol-5-ylrest R7 der Verbindungen der Formel I kann am Phenylrest R6 sowohl in ortho-, meta-, als auch in para-Position zum Phenanthridinring angebunden sein.

[0029] Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, bei denen der Tetrazol-5-ylrest R7 in meta- oder para-Position zum Phenanthridinring am Phenylrest R6 angebunden ist. Insbesondere bevorzugt sind in diesem Zusammenhang die Verbindungen der Formel I, bei denen der Tetrazol-5-ylrest R7 in para-Position angebunden ist.

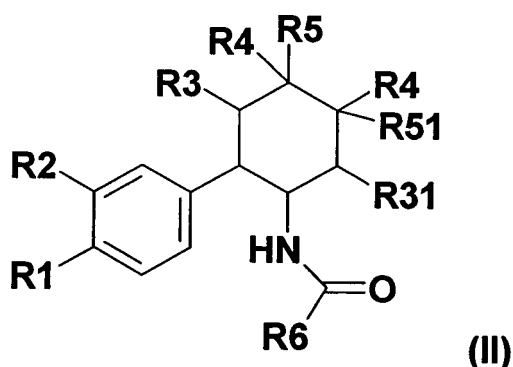
[0030] Verbindungen der Formel I, bei denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R8 für Wasserstoff steht, treten in 2 tautomeren Formen auf, die miteinander im Gleichgewicht stehen (1H- und 2H-Form des Tetrazol-5-ylrestes). Die Erfindung umfaßt daher beide tautomeren Formen in jedem Mischungsverhältnis.

[0031] Durch Anbindung der Substituenten R8 ($R8 \neq H$) an die Tetrazol-S-yl-gruppe wird die Umwandlung der beiden tautomeren Formen ineinander blockiert. Gegenstand der Erfindung sind daher auch die durch einen Rest R8 ($R8 \neq H$) substituierten 1H- und 2H-Tetrazol-5-yl-Verbindungen der Formel I, sowohl in reiner Form, als auch in jedem Mischungsverhältnis. Bevorzugt sind hierbei die Verbindungen der Formel I, bei denen der Tetrazol-5-ylrest in 2-Position durch einen der Reste R8 ($R8 \neq H$) substituiert ist.

[0032] Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und ihrer Salze.

[0033] Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R8 für Wasserstoff steht, entsprechende Verbindungen der Formel I, in denen R6 für Cyanophenyl steht, mit Alkylaziden und Halogensalzen des Ammoniaks umsetzt, oder daß man
- b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51, R6, R7 und R8 ($R8 \neq H$) die oben angegebenen Bedeutungen haben, entsprechende Verbindungen der Formel II



cyclokondensiert und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a) oder b) erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend nach a) oder b) erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

[0034] Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel I, worin R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest und R7 einen unsubstituierten 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl-rest darstellt, durch Alkylierungsreaktionen in die entsprechenden substituierten Tetrazol-Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, wobei der Wasserstoff am Tetrazolring durch die für R8 genannten Reste – ausgenommen Wasserstoff – ersetzt wird. Die Umsetzungen erfolgen zweckmäßigerweise analog zu den dem Fachmann bekannten Methoden, z.B. durch Reaktion der 1H- oder 2H-Tetrazolverbindungen der Formel I mit Verbindungen der Formel R8-X in Gegenwart einer Base, wobei R8 die oben genannten Bedeutungen – ausgenommen Wasserstoff – hat und X eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder einen Alkylsulfatrest darstellt. Die bei der Alkylierung gewöhnlich entstehenden 1- und 2-substituierten Tetrazolregioisomergemische werden durch dem Fachmann bekannte Methoden wie Kristallisation oder Chro-

matographie an geeigneten Trägermaterialien getrennt. Eine analoge Alkylierung von Tetrazolen und Trennung der Regioisomeren ist beispielsweise in J. Med. Chem. 1996, 39, 2354 beschrieben.

[0035] Die Umsetzung von Cyanphenylderivaten mit Alkaliaziden und Halogensalzen des Ammoniaks zu im Tetrazolteil unsubstituierten 2-, 3- oder 4-(1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl)phenylderivaten ist beispielsweise in J. Med. Chem. 1993, 36, 3246 beschrieben.

[0036] Die Cyclokondensation erfolgt auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise gemäß Bischler-Napieralski (z.B. so, wie in J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282 beschrieben) in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie beispielsweise Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Thionylchlorid oder bevorzugt Phosphoroxotrichlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, oder in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol, oder einem sonstigen inerten Lösungsmittel wie Acetonitril, oder ohne weiteres Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Kondensationsmittel, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs- bzw. Kondensationsmittels.

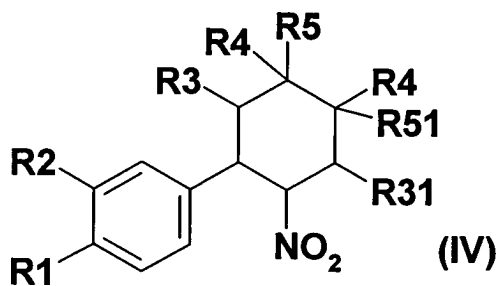
[0037] Verbindungen der Formel II, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R6-CO-X, worin R6 die oben angegebene Bedeutung hat und X eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise ein Chloratom darstellt, zugänglich. Beispielsweise wird die Benzoylierung wie in den nachfolgenden Beispielen nach dem Einhorn-Verfahren, der Schotten-Baumann-Variante oder wie in J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808 beschrieben, durchgeführt.

[0038] Verbindungen der Formel R6-CO-X und Verbindungen der Formel III sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

[0039] Verbindungen der Formel R6-CO-X können beispielsweise durch Umsetzung auf eine dem Fachmann geläufige Weise aus den entsprechenden Carbonsäuren R6-COOH, worin R6 die oben angegebene Bedeutung hat, hergestellt werden.

[0040] Die Verbindungen R6-COOH, worin R6 die oben angegebene Bedeutung hat, sind entweder bekannt oder können auf eine dem Fachmann bekannte Weise aus 2-, 3- oder 4-Cyanbenzoesäurealkylestern erhalten werden, z.B. durch Umsetzung mit Alkaliaziden und Halogensalzen des Ammoniaks zu im Tetrazolteil unsubstituierten 2-, 3- oder 4-(1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl)benzoesäurealkylestern. Eine solche Umsetzung ist beispielsweise in J. Med. Chem. 1993, 36, 3246 beschrieben. Gewünschtenfalls lassen sich diese Zwischenverbindungen – wie oben für die 1H- oder 2H-Tetrazolverbindungen der Formel I oder in der vorstehend genannten Literatur beschrieben – durch Alkylierung mit Verbindungen der Formel R8-X in Gegenwart einer Base in R6-Carbonsäurealkylester überführen, in denen R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, R7 einen durch einen Rest R8 substituierten 1H- oder 2H-Tetrazol-5-ylrest darstellt und R8 nicht Wasserstoff ist, sondern eine der anderen für R8 oben genannten Bedeutungen hat. Durch dem Fachmann geläufige alkalische oder saure Hydrolysebedingungen werden die R6-Carbonsäurealkylester in die freien Carbonsäuren R6-COOH überführt.

[0041] Die Verbindungen der Formel III lassen sich z.B. aus Verbindungen der Formel IV,



worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben, durch Reduktion der Nitrogruppe darstellen.

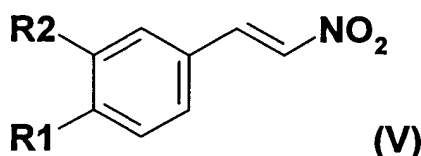
[0042] Die Reduktion erfolgt auf eine dem Fachmann bekannte Weise, beispielsweise so wie in J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben. Vorzugsweise erfolgt die Reduktion durch

katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart von Raney-Nickel, in einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol bei Raumtemperatur und unter Normal- oder erhöhtem Druck. Gewünschtenfalls kann dem Lösungsmittel eine katalytische Menge einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure zugesetzt werden.

[0043] Die Verbindungen der Formel III, worin R1, R2, R3, R31 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen, können aus den entsprechenden Verbindungen der Formel IV durch selektive Reduktion der Nitrogruppe auf eine dem Fachmann bekannte Weise, beispielsweise in Gegenwart von Raney-Nickel in einem niederen Alkohol als Lösungsmittel unter Verwendung von Hydrazinhydrat als Wasserstoffdonator, hergestellt werden.

[0044] Die Verbindungen der Formel IV, worin R1, R2, R3, R31 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R5 und R51 Wasserstoff bedeuten, sind entweder bekannt oder können aus entsprechenden Verbindungen der Formel IV, worin R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, hergestellt werden. Die Reaktion kann auf eine dem Fachmann bekannte Weise erfolgen, vorzugsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, z.B. so wie in J.Chem.Soc.(C), 1971, 1805-1808 beschrieben.

[0045] Die Verbindungen der Formel IV, worin R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, sind entweder bekannt oder können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V,



worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel VI,



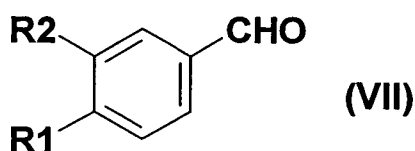
worin R3, R31 und R4 die oben genannten Bedeutungen besitzen, erhalten werden.

[0046] Die Cycloaddition erfolgt dabei auf eine dem Fachmann bekannte Weise gemäß Diels-Alder, z.B. so wie in J.Amer.Chem.Soc. 1957, 79, 6559 oder in J.Org.Chem. 1952, 17, 581 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

[0047] Bei der Cycloaddition erhaltene Verbindungen der Formel IV, worin der Phenylring und die Nitrogruppe trans-ständig zueinander sind, können in einer dem Fachmann bekannten Weise in die entsprechenden cis-Verbindungen übergeführt werden z.B. so wie in J.Amer.Chem.Soc. 1957, 79, 6559 oder wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

[0048] Die Verbindungen der Formel V und VI sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel V können beispielsweise auf eine dem Fachmann bekannte Weise aus entsprechenden Verbindungen der Formel VII, so wie z.B. in J.Chem.Soc. 1951, 2524 oder in J.Org.Chem. 1944, 9, 170 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

[0049] Die Verbindungen der Formel VII,



worin R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind entweder bekannt oder können auf eine dem Fachmann bekannte Weise, so wie z.B. in Ber.Dtsch.Chem. Ges. 1925, 58, 203 beschrieben, hergestellt werden.

[0050] Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

[0051] Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

[0052] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel 1, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

[0053] In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, d.Th. für "der Theorie", h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, SF für Summenformel, MG für Molgewicht, Ber. für Berechnet, Gef. für Gefunden. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

Endprodukte

1. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4,4a, 10b-hexahydro-phenanthridin

[0054] 4,2 g (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-cyanophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin (Verbindung A1), 0,65 g Ammoniumchlorid und 0,83 g Natriumazid werden in 150 ml abs. Dimethylformamid suspendiert und 24 h auf 120°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird zwischen Wasser und Diethylether verteilt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol im Verhältnis 4/1 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man die Titelverbindung als erstarrtes Öl.

SF: C₂₃ H₂₅ N₅ O₂; MG 403,48

Elementaranalyse × 0,7 H₂O: Ber.: C 66,39 H 6,40 N 16,83

Gef.: C 66,34 H 6,46 N 16,45

2. (q+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-[4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4,4a 10b-hexahydrophenanthridin

[0055] 3,55 g (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzamid (Verbindung A2) werden in 150 ml Acetonitril und 1,0 ml Phosphoroxchlorid gelöst und über Nacht bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 60 ml Essigsäureethylester versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester/Petroläther im Verhältnis 1/1 ausgerührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2,06 g der Titelverbindung mit Schmp. 167–170°C.

SF: C₂₅ H₂₉ N₅ O₂; MG 431,54

Elementaranalyse: Ber.: C 69,58 H 6,77 N 16,23

Gef.: C 69,50 H 6,92 N 16,38

[0056] Ausgehend von nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel 2:

3. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-[4-(2-p-methoxybenzyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl] 1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin

[0057] Schmp.: erstarrtes Öl

SF: C₃₁ H₃₃ N₅ O₃; MG 523,62

Elementaranalyse × 0,3 H₂O: Ber.: C 70,38 H 6,40 N 13,24

Gef.: C 70,67 N 6,57 N 12,97

4. (-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4,4a 10b-hexahydrophenanthridin

[0058] Erstarrendes ÖlSF: C₂₄ H₂₇ N₅ O₂; MG 417,52Elementaranalyse × 0,12 H₂O: Ber.: C 68,62 H 6,55 N 16,67

Gef.: C 68,63 H 6,81 N 16,59

[0059] Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -75,2^\circ$ (c=0,2; Ethanol)

Ausgangsverbindungen

A1. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-[4-cyclophenyl]-1,2,3,4,4a 10b-hexahydrophenanthridin

[0060] 5,1 g (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-cyanobenzamid (Verbindung A5) werden in 100 ml Acetonitril und 3 ml Phosphoroxychlorid gelöst und 8 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 4,3 g der Titelverbindung als erstarrtes Öl.

A2. (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzamid

[0061] 5,0 g (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol (Verbindung B1) werden in 60 ml Methylenchlorid und 5,3 ml Triethylamin gelöst. Man tropft bei RT eine Lösung von 7,4 g 4-(2-Ethyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoesäurechlorid in 60 ml Methylenchlorid zu, extrahiert nach Rühren über Nacht mit je 100 ml Wasser, 2 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals Wasser. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/Dioxan im Verhältnis 10/1 chromatographiert. Nach Einengen der Produktfraktionen erhält man 3,6 g der Titelverbindung mit Schmp. 157–159°C.

[0062] Ausgehend von nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel A2:

A3. (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-(2-p-methoxybenzyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzamid

[0063] Schmp.: 176–179°C

A4. (-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzamid

[0064] Erstarrendes Öl Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -195,5^\circ$ (c=0,2; Ethanol)

A5. (+/-)-cis-N-2-[3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-cyanobenzamid

[0065] Erstarrendes Öl

B1. (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

[0066] 40,0 g (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol (Verbindung C1) werden in 1000 ml Ethanol und 500 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 10 g Raney Nickel versetzt und bei 100 bar Wasserstoffdruck 4 Tage im Autoklaven hydriert. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 35,9 g der Titelverbindung als erstarrendes Öl.

B2. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

[0067] 8,5 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol werden in 400 ml Methanol gelöst und bei RT innerhalb von 8 h portionsweise mit 7 ml Hydrazinhydrat und 2,5 g Raney-Nickel versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/ Essigsäureethylester/Triethylamin = 4/2/0,5 chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als Öl.

B3. (-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

[0068] 12,0 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol und 6,2 g (-)-Mandelsäure werden in 420 ml Dioxan und 60 ml Tetrahydrofuran gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, getrocknet, mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält 4,8 g der Titelverbindung mit Schmp.: 80–81,5°C.

[0069] Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -58,5^\circ$ (c = 1, Ethanol).

C1. (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

[0070] 89,25 g (+/-)-trans-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol (Verbindung D1) und 37 g Kaliumhydroxid werden in 500 ml absolutem Ethanol gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 23,5 ml konz. Schwefelsäure in 120 ml absolutem Ethanol so zugetropft, daß die Innentemperatur –2°C nicht übersteigt. Nach 1 h Rühren wird auf 4 l Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Schmp.: 66–67°C.

C2. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

[0071] 10,0 g (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol und 20,0 g Kaliumhydroxid werden in 150 ml Ethanol und 35 ml Dimethylformamid gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 17,5 ml konz. Schwefelsäure in 60 ml Ethanol so zugetropft, daß die Innentemperatur 4°C nicht übersteigt. Nach 1 h Rühren wird auf 1 l Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 8,6 g der Titelverbindung vom Schmp. 82,5–84°C erhalten.

C3. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

[0072] 8,4 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 450 ml Methanol gelöst, mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt und nach Zugabe von 500 mg Pd/C 10 %ig hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Schmp.: 84–86,5°C.

D1. (+/-)-trans-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

[0073] 110 g 3-Ethoxy-2-methoxy- ω -nitrostyrol (Verbindung E1) und 360 mg Hydrochinon werden in 360 ml absolutem Toluol suspendiert und bei –70°C mit 180 ml flüssigem 1,3-Butadien versetzt. Die Mischung wird im Autoklaven 6 Tage bei 160–180°C gerührt und dann abgekühlt. Das Produkt wird mit Ethanol ausgerührt, abgesaugt und getrocknet. Schmp.: 130–131°C.

D2. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

[0074] 50,0 g 3,4-Dimethoxy- ω -nitrostyrol und 1,0 g (9,1 mmol) Hydrochinon werden in 200 ml abs. Toluol suspendiert und bei –70°C mit 55,0 g (1,02 mol) flüssigem 1,3-Butadien versetzt. Die Mischung wird im Autoklaven 6 Tage bei 160°C gerührt und dann abgekühlt. Ein Teil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer entfernt, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und in Ethanol umkristallisiert. Schmp.: 113,5–115,5°C.

E1. 3-Ethoxy-2-methoxy- ω -nitrostyrol

[0075] 236 g 3-Ethoxy-2-methoxybenzaldehyd, 101 g Ammoniumacetat und 320 ml Nitromethan werden in 655 ml Eisessig 4 h auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird auf 5 l Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schmp.: 132–133°C.

E2. 3,4-Dimethoxy- ω -nitrostyrol

[0076] 207,0 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 100,0 g Ammoniumacetat und 125 ml Nitromethan werden in 1,0 l Eisessig 3–4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, mit Eisessig und Petroläther nachgespült und getrocknet. Schmp.: 140–141°C. Ausbeute: 179,0 g.

[0077] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs 4) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des zentralen Nervensystems, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

[0078] Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematodes, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

[0079] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

[0080] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

[0081] Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

[0082] Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

[0083] Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

[0084] Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann auf-

grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

[0085] Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

[0086] Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

[0087] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1–99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,1 und 3 mg pro Tag. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie (p. o. oder i. v.) liegt zwischen 0,03 und 3 mg pro Kilogramm und Tag.

Biologische Untersuchungen

[0088] Bei der Untersuchung der PDE 4-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenyl-alanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminolverstärkte Chemilumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47–76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

[0089] Substanzen, welche die Chemilumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen hemmen, sind solche, welche die PDE 4 hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE 4-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041–2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512–523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE 3/4 inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379–402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1991, 344, 682–690; Tenor H and Schudt C, Analysis of PDE isoenzyme profiles in cells and tissues by pharmacological methods. In „Phosphodiesterase Inhibitors“, 21–40, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press 1996. Hatzelmann H et al., Enzymatic and functional aspects of dualselective PDE3/4-inhibitors. In „Phosphodiesterase Inhibitors“, 147–160, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press, 1996.

1. Hemmung der PDE 4-Aktivität

Methodik

[0090] Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193–198). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von Crotalus atrox zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschssäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden

mit 2 ml 30 mM Ammoniumformiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

[0091] Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte [Hemmkonzentration als $-\log IC_{50}$ (mol/l)] ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

[0092]

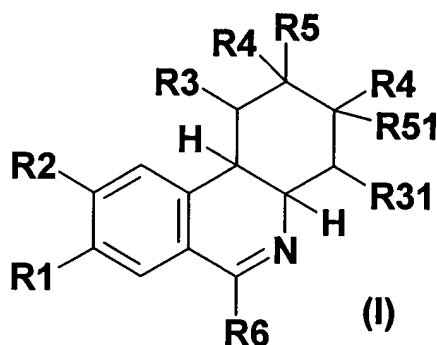
Tabelle A

Hemmung der PDE 4-Aktivität

Verbindung	$-\log IC_{50}$
2	8,78

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 einen durch einen Rest R8 substituierten Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei

R8 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Ar-1-4C-alkyl bedeutet,

wobei

Ar einen unsubstituierten oder durch R9 und/oder R10 substituierten Phenylrest darstellt, und

R9 und R10 unabhängig voneinander Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten, sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substi-

tuiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
 R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
 R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
 R7 einen durch einen Rest R8 substituierten Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei
 R8 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Ar-1-4C-alkyl bedeutet,
 wobei
 Ar einen unsubstituierten oder durch R9 und/oder R10 substituierten Phenylrest darstellt, und
 R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten, sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
 R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
 R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
 R7 einen durch einen Rest R8 substituierten Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei
 R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 5-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Ar-1-2C-alkyl bedeutet,
 wobei
 Ar einen unsubstituierten oder durch R9 substituierten Phenylrest darstellt, und
 R9 1-2C-Alkyl oder 1-2C-Alkoxy bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
 R7 einen durch R8 substituierten Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei
 R8 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 4-Methoxybenzyl bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R2 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 einen durch R8 substituierten 2H-Tetrazol-5-ylrest darstellt, wobei R8 Wasserstoff, Ethyl oder 4-Methoxybenzyl bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 zusammen mit pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen