



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2005 005 638 T2** 2009.05.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 716 133 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2005 005 638.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2005/050415**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 716 609.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/075456**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.02.2005**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.08.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.11.2006**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.05.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/04** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

04002420 04.02.2004 EP

(73) Patentinhaber:

Nycomed GmbH, 78467 Konstanz, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**MENGE, Wiro M. P. B., NL-6821 HM ARNHEM, NL;
STERK, Geert Jan, NL-3583 JJ UTRECHT, NL;
HATZELMANN, Armin, 78467 Konstanz, DE;
BARSIG, Johannes, 78467 Konstanz, DE; MARX,
Degenhard, 78345 Moos, DE; KLEY, Hans-Peter,
78476 Allensbach, DE; Dr. CHRISTIAANS,
Johannes A. M., NL-8245 DG Lelystad, NL**

(54) Bezeichnung: **2-(PIPERIDIN-4-YL)-4,5-DIHYDRO-2H-PYRIDAZIN-3-ON-DERIVATE ALS PDE4-INHIBITOREN**

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

Gebiet der Anwendung der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft neue Pyridazinonderivate, welche in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

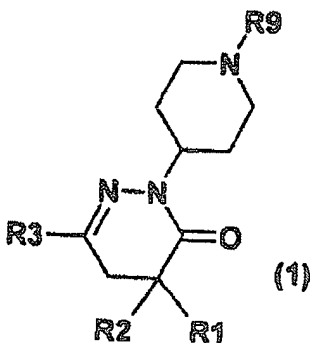
[0002] Die internationalen Patentanmeldungen WO98/31674 (=USP 6,103,718), WO99/31071, WO99/31090, WO99/47505 (=USP 6,255,303), WO01/19818, WO01/30766, WO01/30777, WO01/94319, WO02/064584, WO02/085885, WO02/085906 und WO2004/018449 offenbaren Phthalazinonderivate mit PDE4-inhibitorischen Eigenschaften. In der internationalen Patentanmeldung WO03/032993, den europäischen Patentanmeldungen EP 539806, EP 618201, EP 723962, EP 738715, EP 763534 und der deutschen Patentanmeldung DE19604388 sind Arylalkyldiazinon- und -thiadiazinonderivate als PDE4-Inhibitoren beschrieben. Die internationale Patentanmeldung WO93/07146 (=USP 5,716,954) offenbart Benzo- und Pyridopyridazinon- und Pyridazinthionverbindungen mit PDE4-inhibitorischer Aktivität.

[0003] Im Journal of Medicinal Chemistry, Band 33, Nr. 6, 1990, S. 1735–1741 werden 1,4-Bis(3-oxo-2,3-dihydropyridazin-6-yl)benzolderivate als wirksame Phosphodiesteraseinhibitoren und Inodilatoren beschrieben. Im Journal of Medicinal Chemistry, Band 45, Nr. 12, 2002, S. 2520–2525, 2526–2433 und in Band 44, Nr. 16, 2001, S. 2511–2522 und S. 2523–2535 sind Phthalazinonderivate als selektive PDE4-Inhibitoren beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

[0004] Es wurde nun herausgefunden, daß die nachfolgend ausführlicher beschriebenen Pyridazinonderivate überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften aufweisen.

[0005] Die Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel 1

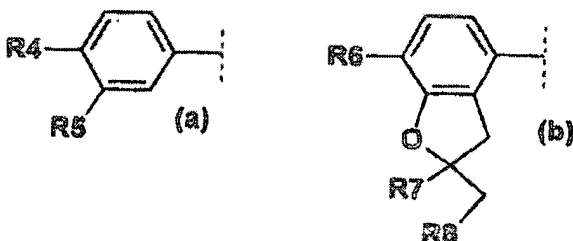


worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet und

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R5 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R7 1-4C-Alkyl bedeutet und

R8 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Kohlenwasserstoffring bilden, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist,

R9 -C(O)R10, -S(O)₂-R14, -(CH₂)_n-C(O)-R18 oder -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,

R10 1-4C-Alkyl, -N(R11)R12, Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R12 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R11 und R12 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R13 Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxycarbonyl, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

R14 1-4C-Alkyl, -N(R15)R16, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,

R15 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R16 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R15 und R16 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R17 Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

R18 -N(R19)R20 bedeutet,

R19 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R20 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R21 -N(R22)R23 bedeutet,

R22 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R23 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl-, Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-yl-, Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-, Morpholin-3,5-dion-4-yl-, Piperidin-2,6-dion-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-2,6-dion-1-yl- oder einen 1-Methylimidazolidin-2,4-dion-3-ylring oder ein Isoindol-1,3-dion-2-ylringsystem bilden,

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

[0006] 1-4C-Alkyl ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind die Butyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und Methylreste.

[0007] 1-4C-Alkoxy ist ein Rest, welcher zusätzlich zu dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält. Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, welche in diesem Kontext erwähnt werden können, sind zum Beispiel die Butoxy-, Isobutoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Ethoxy- und Methoxyreste.

[0008] 1-8C-Alkoxy ist ein Rest, welcher zusätzlich zu dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen enthält. Alkoxyreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, welche in diesem Kontext erwähnt werden können, sind zum Beispiel die Octyloxy-, Heptyloxy-, Isoheptyloxy-(5-methylhexyloxy)-, Hexyloxy-, Isohexyloxy-(4-methylpentyloxy)-, Neohexyloxy-(3,3-dimethylbutoxy)-, Pentyloxy-, Iso-pentyloxy-(3-methylbutoxy)-, Neopentyloxy-(2,2-dimethylpropoxy)-, Butoxy-, Isobutoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Ethoxy- und Methoxyreste.

[0009] 1-4C-Alkoxy, welches vollständig oder überwiegend durch Fluor substituiert ist, ist zum Beispiel der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy-, der 1,2,2-Trifluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy-, der Trifluormethoxy- und der Difluormethoxyrest, wobei der Difluormethoxyrest bevorzugt ist. "Überwiegend" in diesem Zusammenhang bedeutet, daß mehr als die Hälfte der Wasserstoffatome in der 1-4C-Alkoxygruppe durch Fluoratome ersetzt sind.

[0010] 3-7C-Cycloalkoxy steht für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy, von denen Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

[0011] 3-7C-Cycloalkylmethoxy steht für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy oder Cycloheptylmethoxy, von denen Cyclopropylmethoxy, Cyclopentylmethoxy und Cyclohexylmethoxy bevorzugt sind.

[0012] 3-5C-Cycloalkoxy steht für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy.

[0013] 3-5C-Cycloalkylmethoxy steht für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy.

[0014] Als spirogebundene 5-, 6- oder 7gliedrige Kohlenwasserstoffringe, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sind, können der Cyclopentan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydropyran- und der Tetrahydrothiophenring erwähnt werden.

[0015] Halogen innerhalb der Bedeutung der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor oder Fluor.

[0016] 1-4C-Alkoxy-carbonyl ist eine Carbonylgruppe, in welcher einer der oben erwähnten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispiele sind der Methoxycarbonyl-[CH₃O-C(O)-] und der Ethoxycarbonyl-[CH₃CH₂O-C(O)-]rest.

[0017] Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste enthalten zusätzlich zu dem Stickstoffatom einen bzw. zwei der oben erwähnten 1-4C-Alkylreste.

[0018] Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonylreste enthalten zusätzlich zu der Carbonylgruppe einen der oben erwähnten Mono- bzw. Di-1-4C-alkylaminoreste. Beispiele, welche erwähnt werden können, sind der N-Methyl-, der N,N-Dimethyl-, der N-Ethyl-, der N-Propyl-, der N,N-Diethyl- und der N-Isopropylaminocarbonylrest.

[0019] 1-4C-Alkylcarbonyl ist eine Carbonylgruppe, an welche einer der oben erwähnten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Ein Beispiel ist der Acetylrest [CH₃O-C(O)-].

[0020] Ein 1-4C-Alkylcarbonylaminorest ist zum Beispiel der Propionylamino-[C₃H₇C(O)NH-] und der Acetylaminorest [CH₃O(O)NH-].

[0021] Ein 1-4C-Alkylcarbonyloxy steht für eine Carbonyloxygruppe, an die einer der oben erwähnten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Ein Beispiel ist der Acetoxyrest [CH₃C(O)-O-].

[0022] 3-7C-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, von denen Cyclopropyl und Cyclopentyl bevorzugt sind.

[0023] 3-7C-Cycloalkylmethyl steht für Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder Cycloheptylmethyl.

[0024] Geeignete Salze für Verbindungen der Formel 1 sind – in Abhängigkeit von der Substitution – alle Säureadditionssalze oder Salze mit Basen. Besondere Erwähnung können die pharmakologisch unbedenklichen anorganischen und organischen Säuren und Basen, die üblicherweise in der Pharmazie angewendet werden, finden. Geeignet sind einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, 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 – abhängig davon, ob eine mono- oder mehrbasische Säure betroffen ist und abhängig davon, welches Salz erwünscht ist – in einem äquimolaren quantitativen Verhältnis oder einem davon verschie-

denen Verhältnis angewendet werden.

[0025] Auf der anderen Seite sind – abhängig von der Substitution – auch Salze mit Basen geeignet. Als Beispiele von Salzen mit Basen seien die Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidinsalze erwähnt, wobei auch hier die bei der Salzherstellung verwendeten Basen in einem äquimolaren quantitativen Verhältnis oder in einem davon verschiedenen Verhältnis zur Anwendung kommen.

[0026] Pharmakologisch nicht unbedenkliche Salze, welche zum Beispiel als Verfahrensprodukte bei der Herstellung der Verbindungen gemäß der Erfindung im industriellen Maßstab erhalten werden können, werden nach dem Fachmann bekannten Verfahren in pharmakologisch unbedenkliche Salze umgewandelt.

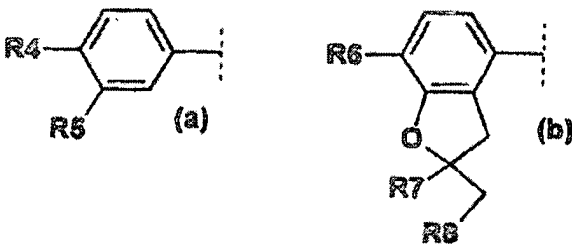
[0027] Wie dem Fachmann bekannt ist, können die Verbindungen der Erfindung sowie ihre Salze verschiedene Mengen an Lösungsmittel enthalten, zum Beispiel wenn sie in kristalliner Form isoliert werden. In den Schutzbereich der Erfindung sind deshalb alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel 1 sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindung der Formel 1 eingeschlossen.

[0028] Eine Ausführungsform (Ausführungsform A) der Erfindung sind die Verbindungen der Formel 1, in denen

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R5 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R6 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,

R9 -C(O)R10, -S(O)₂-R14, -(CH₂)-C(O)-R18 oder -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,

R10 Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

R13 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R14 -N(R15)R16, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,

R15 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R16 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R17 Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R18 -N(R19)R20 bedeutet,

R19 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R20 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl- oder 4-Thiomorpholinylring bilden,

R21 -N(R22)R23 bedeutet,

R22 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R23 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)-piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-,

4-Thiomorpholinyl-, Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-, Morpholin-3,5-dion-4-yl-, Piperidin-2,6-dion-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-2,6-dion-1-yl- oder einen 1-Methylimidazolidin-2,4-dion-3-ylring oder ein Isoindol-1,3-dion-2-ylringsystem bilden,

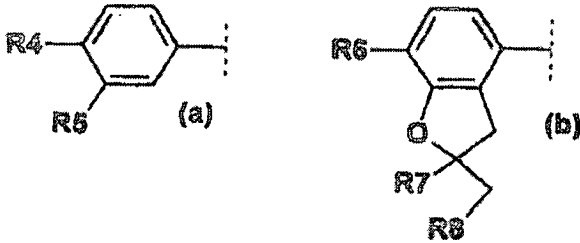
n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0029] Eine Untergruppe der Ausführungsform A, die hervorzuheben ist, sind die Verbindungen der Formel 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R5 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R6 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,

R9 -C(O)R10 bedeutet,

R10 Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

R13 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

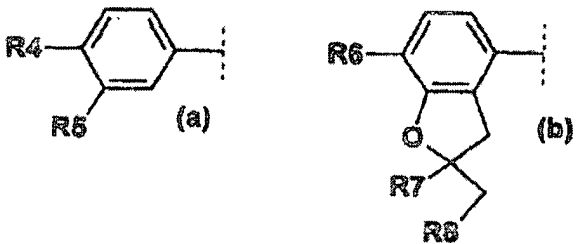
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0030] Eine andere Untergruppe der Ausführungsform A, die hervorzuheben ist, sind die Verbindungen der Formel 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R5 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R6 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

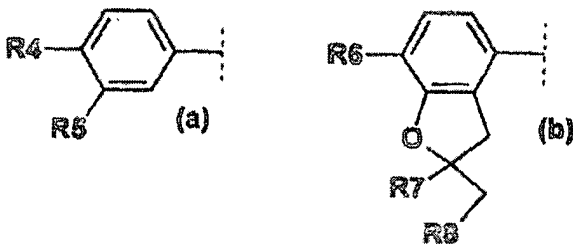
R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,

R9 -S(O)₂-R14 bedeutet,

R14 -N(R15)R16, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,

R15 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R16 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R17 Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes
 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 sowie Salze dieser Verbindungen.

[0031] Eine weitere Untergruppe von Ausführungsform A, die hervorzuheben ist, sind die Verbindungen der
 Formel 1, in denen
 R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spi-
 rogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,

R9 $-(CH_2)_n-C(O)-R18$ bedeutet,

R18 $-N(R19)R20$ bedeutet,

R19 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R20 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyr-
 rolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)-piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-
 oder 4-Thiomorpholinylring bilden,

n 1 oder 2 bedeutet,

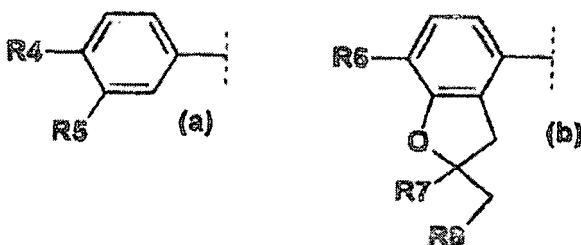
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0032] Noch eine weitere Untergruppe von Ausführungsform A, die hervorzuheben ist, sind die Verbindungen
 der Formel 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R5 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R6 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

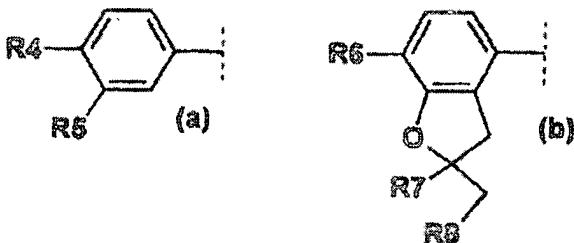
R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

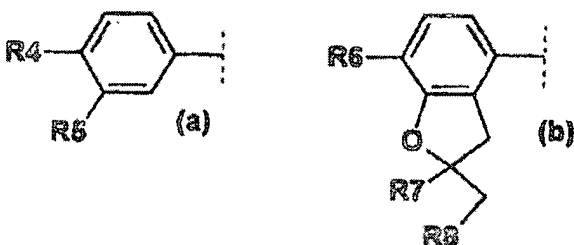
R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,
 R9 -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,
 R21 -N(R22)R23 bedeutet,
 R22 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R23 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperazinyl-, 1-Methylpiperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-, Morpholin-3,5-dion-4-yl-, Piperidin-2,6-dion-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-2,6-dion-1-yl- oder einen 1-Methylimidazolidin-2,4-dion-3-ylring oder ein Isoindol-1,3-dion-2-ylringsystem bilden,
 m 1 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0033] Eine Untergruppe von Ausführungsform A, die besonders hervorzuheben ist, sind die Verbindungen der Formel 1, in denen
 R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin
 R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,
 R9 -C(O)-R10 bedeutet,
 R10 Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,
 R13 Methoxy bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

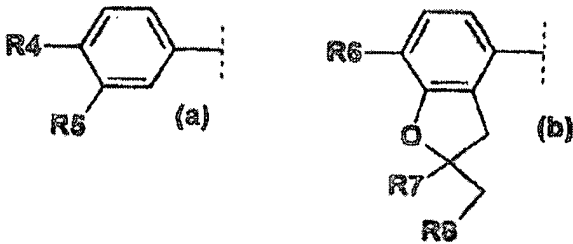
[0034] Eine andere Untergruppe von Ausführungsform A, die besonders hervorzuheben ist, sind die Verbindungen der Formel 1, in denen
 R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin
 R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,
 R9 -S(O)₂-R14 bedeutet,

R14 -N(R15)R16, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,
 R15 Methyl bedeutet,
 R16 Methyl bedeutet,
 R17 Cyano, Methyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

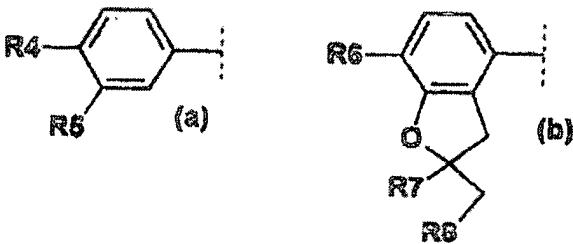
[0035] Eine weitere Untergruppe von Ausführungsform A, die besonders hervorzuheben ist, sind die Verbindungen der Formel 1, in denen
 R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,
 R9 $-(CH_2)_n-C(O)-R18$ bedeutet,
 R18 -N(R19)R20 bedeutet,
 R19 Wasserstoff bedeutet,
 R20 Wasserstoff bedeutet,
 oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 4-Morpholinylring bilden,
 n 1 oder 2 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0036] Noch eine weitere Untergruppe von Ausführungsform A, die besonders hervorzuheben ist, sind die Verbindungen der Formel 1, in denen
 R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,
 R9 $-C(O)-(CH_2)_m-R21$ bedeutet,
 R21 -N(R22)R23 bedeutet,
 oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Methylpiperazin-4-yl-, Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl- oder einen Morpholin-3,5-dion-4-ylring oder ein Isoindol-1,3-dion-2-ylringsystem bilden,

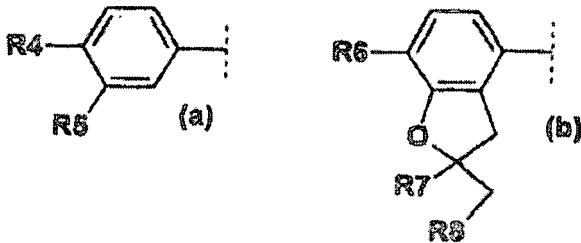
m 1 bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0037] Eine andere Ausführungsform (Ausführungsform B) der Erfindung sind die Verbindungen der Formel 1, in denen

R1 1-4C-Alkyl bedeutet und

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R5 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R7 1-4C-Alkyl bedeutet und

R8 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Kohlenwasserstoffring bilden, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist,

R9 -C(O)R10, -S(O)₂-R14, -(CH₂)_m-C(O)-R18 oder -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,

R10 1-4C-Alkyl, -N(R11)R12, Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R12 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R11 und R12 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R13 Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxycarbonyl, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

R14 1-4C-Alkyl, -N(R15)R16, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,

R15 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R16 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R15 und R16 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R17 Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

R18 -N(R19)R20 bedeutet,

R19 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R20 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R21 -N(R22)R23 bedeutet,

R22 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R23 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyr-

olidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl-, Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-yl- oder einen Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-Ring bilden,

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

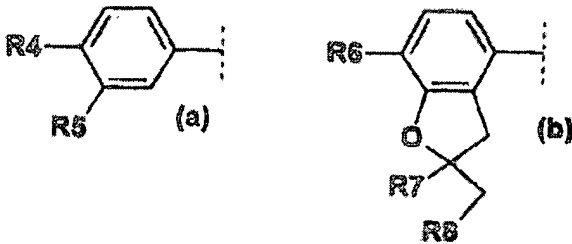
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0038] Verbindungen der Formel 1 von Ausführungsform B, die hervorzuheben sind, sind die, in denen

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R5 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,

R9 $-S(O)_2-R14$, $-(CH_2)_n-C(O)-R18$ oder $-C(O)-(CH_2)_m-R21$ bedeutet,

R14 Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,

R17 Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R18 $-N(R19)R20$ bedeutet,

R19 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R20 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl- oder 4-Thiomorpholinylring bilden,

R21 $-N(R22)R23$ bedeutet,

R22 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R23 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl- oder einen Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-Ring bilden,

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

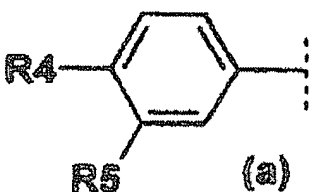
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0039] Bevorzugte Verbindungen der Formel 1 von Ausführungsform B sind die, in denen

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) bedeutet,



worin

R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
R9 $-S(O)_2-R14$, $-(CH_2)_n-C(O)-R18$ oder $-C(O)-(CH_2)_m-R21$ bedeutet,
R14 2-Cyanophenyl bedeutet,
R18 Amino oder 4-Morpholinyl bedeutet,
R21 Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl bedeutet,
n 1 oder 2 bedeutet,
m 1 bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0040] Eine spezielle Ausführungsform der Verbindung der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel 1 ein, in denen R3 für ein Phenylderivat der Formel (a) steht.

[0041] Eine andere spezielle Ausführungsform der Verbindung der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindung der Formel 1 ein, in denen R3 für ein Phenylderivat der Formel (a) steht und R4 und R5 die Bedeutung Methoxy haben.

[0042] Noch eine andere spezielle Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel 1 ein, in denen R1 für Methyl steht, R2 für Methyl steht, R3 für ein Phenylderivat der Formel (a) steht und R4 und R5 die Bedeutung Methoxy haben.

[0043] Eine weitere spezielle Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel 1 ein, in denen R3 für ein Phenylderivat der Formel (b) steht.

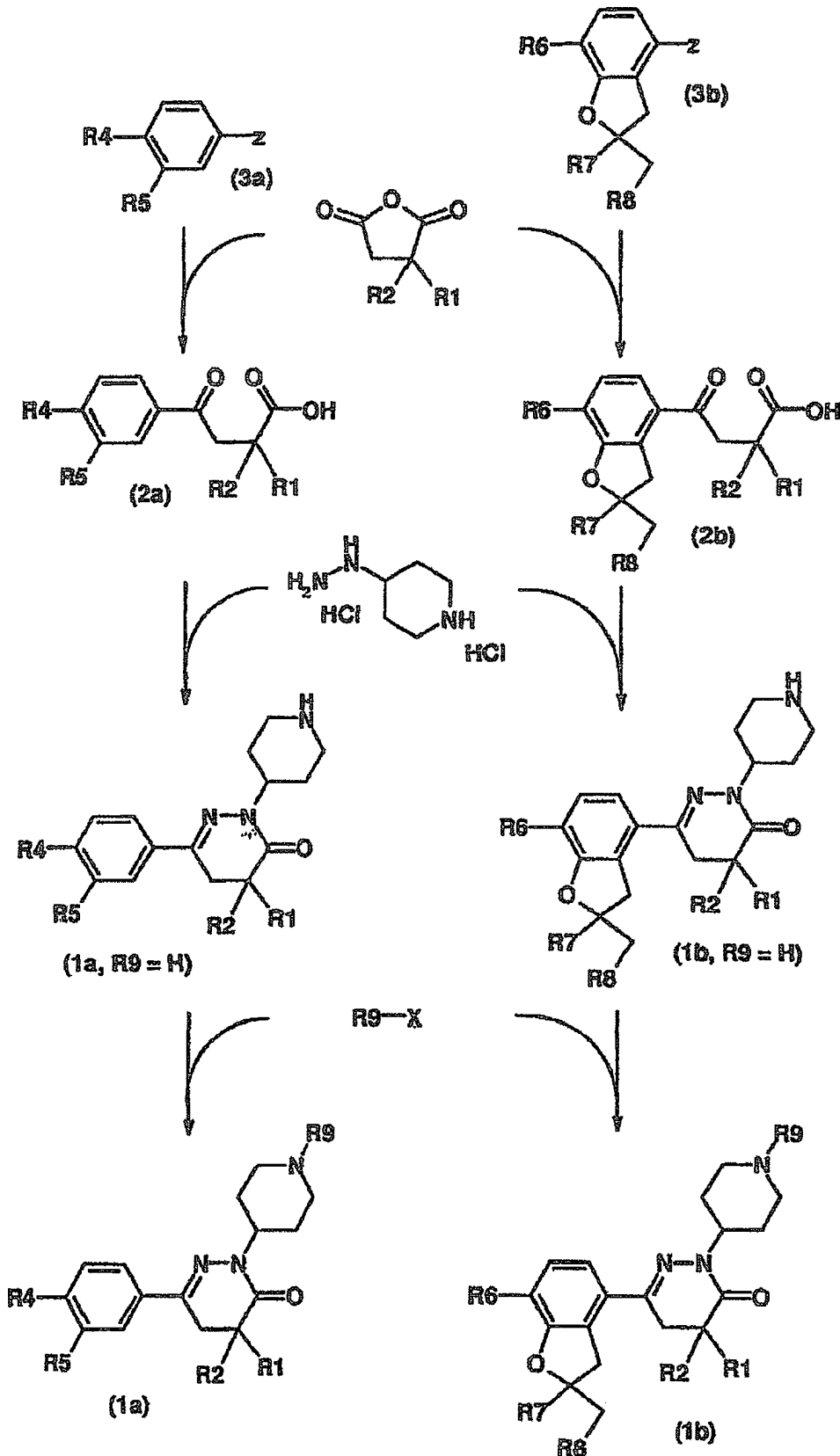
[0044] Noch eine weitere spezielle Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel 1 ein, in denen R1 für Methyl steht, R2 für Methyl steht, R3 für ein Phenylderivat der Formel (b) steht, R6 für Methoxy steht, R7 für Methyl steht und R8 für Wasserstoff steht.

[0045] Die Verbindungen der Formel 1 sind chirale Verbindungen, wenn die Bedeutungen von R1 und R2 nicht identisch sind. Wenn R3 für ein Phenylderivat der Formel (b) steht, gibt es ein weiteres Chiralitätszentrum im Dihydrofuranring, wenn die Substituenten $-R7$ und $-CH_2R8$ nicht identisch sind. Bevorzugt in diesem Zusammenhang sind jedoch die Verbindungen, in denen die Substituenten $-R7$ und $-CH_2R8$ identisch sind oder zusammen und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Kohlenwasserstoffring bilden.

[0046] Die Erfindung schließt alle denkbaren reinen Diastereomere und reinen Enantiomere der Verbindungen der Formel 1 sowie eine Mischung davon unabhängig vom Verhältnis und einschließlich der Racemate ein.

[0047] Die Verbindungen der Formel 1 gemäß der Erfindung lassen sich zum Beispiel wie im Reaktionsschema 1 beschrieben darstellen.

Reaktionsschema 1:



[0048] Im Reaktionsschema 1 lassen sich die Ketosäuren der Formel 2a, in welcher R1, R2, R4 und R5 die oben erwähnten Bedeutungen haben, zum Beispiel durch eine Friedel-Crafts-Acylierung mit 3,3-Di(1-4C-alkyl)-dihydrofuran-2,5-dion (zum Beispiel 3,3-Dimethyldihydrofuran-2,5-dion) aus Verbindungen der Formel 3a, in welcher R4 und R5 die oben erwähnten Bedeutungen haben, darstellen. Die Friedel-Crafts-Acylierung wird

in einer dem Fachmann bekannten Weise (z. B. wie in M. Yamaguchi et al., J Med Chem 36: 4052–4060, 1993, beschrieben) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie zum Beispiel AlCl_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 oder Iod in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Nitrobenzol oder einem anderen inerten Lösungsmittel wie Diethylether, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere beim Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

[0049] Alternativ dazu lassen sich die Verbindungen der Formel 2a, in welcher R1, R2, R4 und R5 die oben erwähnten Bedeutungen haben, aus Verbindungen der Formel 3a, in welcher R4 und R5 die oben erwähnten Bedeutungen haben und Z für ein Halogenatom steht, darstellen, indem man mit 3,3-Di-(1-4C-alkyl)-dihydrofuran-2,5-dion umsetzt.

[0050] Die Reaktion wird in einer dem Fachmann bekannten Weise durchgeführt, zum Beispiel

- a) indem man Verbindungen der Formel 3a, in welcher R4, R5 und Z die oben erwähnten Bedeutungen haben, durch eine Lithium-Halogen-Austauschreaktion bei niedrigen Temperaturen (vorzugsweise bei -60 bis -100°C) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, vorzugsweise unter einer Atmosphäre von inertem Gas, aktiviert und anschließend die lithiierten Verbindungen mit 3,3-Di-(1-4C-alkyl)-dihydrofuran-2,5-dion umsetzt, oder
- b) indem man Verbindungen der Formel 3a, in in welcher R4, R5 und Z die oben erwähnten Bedeutungen haben, in einem geeigneten Lösungsmittel wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Diethylether in die entsprechenden Grignard-Verbindungen der Formel 3a, in welcher Z für MgCl , MgBr oder MgI steht, umwandelt und anschließend die Grignard-Verbindungen mit 3,3-Di-(1-4C-alkyl)-dihydrofuran-2,5-dion umsetzt.

[0051] Verbindungen der Formel 2b, in welcher R1, R2, R6, R7 und R8 die oben erwähnten Bedeutungen haben, lassen sich analog den Verbindungen der Formel 2a unter Anwendung der oben unter a) oder b) beschriebenen Synthesevorschriften darstellen.

[0052] Verbindungen der Formel 3a, in welcher R4 und R5 die oben erwähnten Bedeutungen haben und Z für ein Wasserstoff-(H) oder Halogenatom steht, sind bekannt oder lassen sich wie in WO98/31674 beschreiben darstellen.

[0053] Verbindungen der Formel 3b, in welcher R6, R7 und R8 die oben erwähnten Bedeutungen haben und Z für ein Halogenatom steht, sind bekannt oder lassen sich wie in WO99/31090 beschreiben darstellen.

[0054] Die Ketosäuren der Formeln 2a und 2b werden durch eine Umsetzung mit 4-Hydrazinopiperidindihydrochlorid in Verbindungen der Formel 1a und 1b, in welchen R1, R2, R4, R5, R6, R7 und R8 die oben erwähnten Bedeutungen haben und R9 für Wasserstoff (H) steht, umgewandelt.

[0055] Die Umwandlung der Ketosäuren der Formeln 2a und 2b oder eines ihrer reaktiven Derivate mit 4-Hydrazinopiperidindihydrochlorid wird vorteilhafterweise in Gegenwart einer geeigneten Base wie zum Beispiel Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin oder einem anderen aliphatischen tertiären Amin mit 1 bis 1,5 Äquivalenten des 4-Hydrazinopiperidindihydrochlorids durchgeführt. Als inerte Lösungsmittel werden vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol, Isoamylalkohol, Glykole und ihre Ether wie Ethylenglykol, Diethylenglykol, Ethylenglykolmonomethylether oder Ethylenglykolmonomethylether, Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure, geeignete Mischungen der oben erwähnten Lösungsmittel sowie Mischungen mit Wasser, zum Beispiel wässriges Ethanol, weiterhin Ether, insbesondere wasserlösliche Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethylenglykoldimethylether; weiterhin Toluol oder Benzol, insbesondere wenn das Verfahren der azeotropen Destillation zum Entfernen des Reaktionswassers angewendet wird, eingesetzt.

[0056] Die Reaktionstemperaturen liegen geeigneterweise zwischen 0 und 200°C , vorzugsweise zwischen 20 und 100°C ; die Reaktionszeiten sind vorzugsweise zwischen 1 und 48 Stunden.

[0057] Geeignete reaktive Derivate der Ketosäuren der Formeln 2a und 2b, die in diesem Kontext Erwähnung finden können, sind zum Beispiel Ester, insbesondere Methyl- und Ethylester, Nitrile und Säurehalogenide, wie Säurechloride oder Säurebromide. Sie lassen sich durch dem Fachmann bekannte Methoden darstellen.

[0058] Schließlich werden die Verbindungen der Formeln 1a und 1b, in denen R1, R2, R4, R5, R6, R7 und R8 die oben erwähnten Bedeutungen haben und R9 die Bedeutung Wasserstoff (H) hat, mit einer Verbindung der Formel R9-X, in welcher R9 die oben erwähnten Bedeutungen hat und X für eine geeignete Abgangsgruppe, zum Beispiel ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, steht, umgesetzt.

[0059] Bei diesem letzten Reaktionsschritt können alle bekannten klassischen Methoden zur Alkylierung, die Umsetzung mit Sulfonylhalogeniden, die Umsetzung mit Acylhalogeniden usw., zur Anwendung kommen.

[0060] Alternativ dazu kann es in einigen Fällen von Nutzen sein, den Substituenten R9 durch eine Michael-Additionsreaktion oder durch eine zwei- oder mehrstufige Vorschrift einzuführen.

[0061] Die Umwandlungen werden geeigneterweise analog Verfahren durchgeführt, die dem Fachmann an sich bekannt sind, beispielsweise auf die in den folgenden Beispielen beschriebene Weise.

[0062] Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in einer an sich bekannten Weise isoliert und aufgereinigt, zum Beispiel durch Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisieren des auf diese Weise erhaltenen Rückstands aus einem geeigneten Lösungsmittel, oder indem man den Rückstand einem der herkömmlichen Aufreinigungsverfahren wie der Säulenchromatographie an einem geeigneten Träger unterzieht.

[0063] Salze werden erhalten, indem man die freie Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (zum Beispiel einem Keton wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon, einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem chlorinierten Kohlenwasserstoff wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol), das die gewünschte Säure enthält, bzw. dem die gewünschte Säure dann zugesetzt wird, löst. Die Salze erhält man durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Additionssalz oder durch Abdampfen des Lösungsmittels. Die erhaltenen Salze können durch Basischstellen in die freien Verbindungen umgewandelt werden, die ihrerseits in Salze umgewandelt werden können. Auf diese Weise kann man pharmakologisch nicht unbedenkliche Salze in pharmakologisch unbedenkliche Salze umwandeln.

[0064] Durch die folgenden Beispiele wird die Erfindung ausführlicher erläutert. Außerdem lassen sich weitere Verbindungen der Formel 1, deren Herstellung nicht explizid beschrieben ist, auf analoge Weise oder in einer dem Fachmann bekannten Weise unter Anwendung herkömmlicher Herstellungsvorschriften darstellen.

[0065] Die in den Beispielen erwähnten Verbindungen sowie ihre Salze sind bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen. In den Beispielen steht RT für Raumtemperatur, h für Stunde(n), min für Minute(n) und Schmp. für Schmelzpunkt.

Beispiele

Endprodukte

1. 2-[4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonyl]benzozonitril

[0066] Eine Mischung von 5 mmol Zwischenprodukt A2, 7 mmol 2-Cyanobenzolsulfonylchlorid und 10 mmol Triethylamin in 50 ml Dichlormethan wird 1 h bei RT gerührt. Die organische Phase wird zweimal mit wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Titelverbindung kristallisiert aus Essigsäureethylester. Schmp. 190–192°C.

2.

- 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-hydrochlorid

[0067] Eine Lösung von 5 mmol Zwischenprodukt A2 und 8 mmol 1-Morpholin-4-ylpropanon in 50 ml Methanol wird 20 h bei RT gerührt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und filtriert. Eine gesättigte Lösung von Salzsäure in Diethylether wird zugesetzt, und der auf diese Weise erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Schmp. 211–213°C.

3. 2-[4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl)piperidin-1-yl]acetamid

[0068] Eine Mischung von 5 mmol Zwischenprodukt A2, 15 mmol Kaliumcarbonat und 7 mmol Chloracetamid in 10 ml Dimethylformamid wird 72 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand wird zwischen wässriger Natriumcarbonatlösung und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird chromatographisch (Essigsäureethyles-

ter:Methanol/10:1) aufgereinigt und aus Essigsäureethylester kristallisiert. Schmp. 180–182°C.

4.

1-(2-[4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl)]piperidin-1-yl]-2-oxoethyl)pyrrolidin-2,5-dion

[0069] 10 mmol Chloracetylchlorid, gelöst in 20 ml Dichlormethan, werden bei 0°C langsam zu einer Lösung von 5 mmol Zwischenprodukt A2 und 20 mmol Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gegeben. Nach dem Ende der Zugabe wird die Mischung weitere 30 min gerührt, worauf 50 ml Wasser zugesetzt werden und weitere 30 min gerührt wird. Die Dichlormethanlösung wird abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst und über Kieselgel filtriert, worauf das Lösungsmittel abgedampft wird. Der Rückstand wird in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit 10 mmol Succinimid und 10 mmol Kaliumcarbonat versetzt, und die auf diese Weise erhaltene Mischung wird 2 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Mischung mit 100 ml Essigsäureethylester verdünnt und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Elution mit Essigsäureethylester:Methanol/5:1) aufgereinigt. Durch Kristallisieren aus Essigsäureethylester erhält man die Titelverbindung. Schmp. 177–179°C.

5. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(toluol-2-sulfonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0070] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und 2-Methylbenzolsulfonylchlorid dargestellt. Schmp. 132–133°C.

6. 4-{4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonyl}benzonnitril

[0071] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid dargestellt. Schmp. 161–163°C.

7. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(2-trifluormethoxybenzolsulfonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0072] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und 2-Trifluormethylbenzolsulfonylchlorid dargestellt. Schmp. 143–144°C.

8. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[1-[1-(2-methoxyphenyl)-methanoyl]piperidin-4-yl]4,4-dimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0073] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und 2-Methoxybenzoylchlorid dargestellt. Schmp. 157–159°C.

9. 3-{4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonyl}benzonnitril

[0074] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid dargestellt. Schmp. 158–160°C.

10. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(toluol-4-sulfonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0075] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und 4-Methylbenzolsulfonylchlorid dargestellt. Schmp. 161–164°C.

11. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(toluol-3-sulfonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0076] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und 3-Methylbenzolsulfonylchlorid dargestellt. Schmp. 150–152°C.

12. 4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonsäuredimethylamid

[0077] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und Dimethylsulfamoylchlorid dargestellt. Schmp. 172–174°C.

13.

2-[4-[3-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl]acetamid

[0078] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 3 unter Verwendung von Zwischenprodukt A4 und Chloracetamid dargestellt. Schmp. 215–216°C.

14. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(1-phenylmethanoyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0079] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A6 und Benzoylchlorid dargestellt. Schmp. 160–61°C.

15. 2-[4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-diethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl]acetamidhydrochlorid

[0080] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 3 unter Verwendung von Zwischenprodukt A6 und 2-Chloracetamid dargestellt. Schmp. 69–74°C.

16. 2-[4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-diethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonylbenzotriazol

[0081] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A6 und 2-Cyanobenzolsulfonylchlorid dargestellt. Schmp. 156–157°C.

17. 4-(2-[4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl]-2-oxoethyl)morpholin-3,5-dion

[0082] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 4 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und Morpholin-3,5-dion dargestellt. Schmp. 210–211°C.

18. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-diethyl-2-[1-[1-(2-methoxyphenyl)methanoyl]piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0083] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 1 unter Verwendung von Zwischenprodukt A6 und 2-Methoxybenzoylchlorid dargestellt. Schmp. 160–162°C.

19.

6-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4,4-dimethyl-2-[1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanoyl]piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0084] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 4 unter Verwendung von Zwischenprodukt A4 und N-Methylpiperazin dargestellt. Schmp. 121–123°C.

20.

1-(2-[4-[3-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)pyrrolidin-2,5-dion

[0085] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 4 unter Verwendung von Zwischenprodukt A6 und Pyrrolidin-2,5-dion dargestellt. Schmp. 240–241°C.

21. 2-(2-[4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)isoindol-1,3-dion

[0086] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Beispiel 4 unter Verwendung von Zwischenprodukt A2 und Phthalimid dargestellt. Schmp. 193–194°C.

Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukte

A1. 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethyl-4-oxobuttersäure

[0087] Eine Grignard-Lösung, hergestellt aus 43,4 g 3,4-Dimethoxybrombenzol und 6,1 g Magnesium in 200 ml Tetrahydrofuran, wird unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff tropfenweise zu einer in einem Eisbad gekühlten Lösung von 20,5 g 3,3-Dimethyldihydrofuran-2,5-dion in 200 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde lang bei RT gerührt. 100 ml einer 20%igen Ammoniumchloridlösung werden zugesetzt, und die wäßrige Phase wird zweimal mit 75 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml einer halbgesättigten Kochsalzlösung gewaschen und mit 3 × 100 ml 1 M Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die wäßrigen Phasen werden mit 75 ml Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und 3 mal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand kristallisiert das Essigsäureethylester/Petrolether (60–80°C). Schmp. 114–116°C.

A2. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0088] Eine Mischung von 50 mmol Zwischenprodukt A1, 50 mmol 5-Hydrazinopiperidindihydrochlorid und 15 ml Triethylamin in 100 ml n-Propanol wird 48 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand wird in 100 ml einer 1 M Lösung von Natriumhydroxid suspendiert. Diese Suspension wird 3 mal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml einer 1 M Lösung von Natriumhydroxid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durch Kristallisieren aus Diethylether erhält man die Titelverbindung. Schmp. 126–128°C.

A3. 4-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-2,2-dimethyl-4-oxobuttersäure

[0089] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Zwischenprodukt A1 unter Verwendung von 4-Brom-7-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran dargestellt. Kristallisiert aus Diethylether. Schmp. 159–160°C.

A4. 6-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4,4-dimethyl-2-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-onhydrochlorid

[0090] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Zwischenprodukt A2 unter Verwendung von Zwischenprodukt A3 und Piperidin-4-ylhydrazindihydrochlorid dargestellt. Schmp. > 300°C.

A5. 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-diethyl-4-oxobuttersäure

[0091] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Zwischenprodukt A1 unter Verwendung von 3,3-Diethyldihydrofuran-2,5-dion dargestellt. Schmp. 106–109°C.

A6. 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-diethyl-2-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-onhydrochlorid

[0092] Die Titelverbindung wird analog der Beschreibung von Zwischenprodukt A2 unter Verwendung von Zwischenprodukt A5 und Piperidin-4-ylhydrazindihydrochlorid dargestellt. Schmp. 137–138°C.

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0093] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Cyclisch-Nukleotid-Phosphodiesterase-(PDE-)Inhibitoren (insbesondere 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 Behandlung von erektiler Dysfunktion aufgrund ihrer gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, zum Beispiel der

Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen, des ZNS und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (plättchenaktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Cytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosefaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. In diesem Zusammenhang 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.

[0094] 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, Emphysem, chronischobstruktive Atemwegserkrankung (chronic-obstructive pulmonary disease, COPD)); 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 erythematoses, 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, z. B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, multiple Sklerose), Graft-versus-Host-Reaktionen, Allograftabstoßungen, 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 Konjunktivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der geweberelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Leukämie, Osteoporose und mit zerebraler metabolischer Inhibierung assozierten Leiden wie cerebraler Senilität, seniler Demenz (Alzheimer-Krankheit), mit Morbus Parkinson assoziierter Gedächtnisschwäche oder Multiinfarkt-Demenz; sowie auch Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

[0095] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere der genannten Krankheiten.

[0096] Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

[0097] Weiterhin sind pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

[0098] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als pharmazeutische Zusammensetzungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen und/oder Exzipienten, z. B. in der Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Zäpfchen, Pflastern (z. B. als transdermales therapeutisches System, TTS), Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt und wobei sich, durch die entsprechende Wahl der Hilfsstoffe und/oder Exzipienten, eine pharmazeutische Verabreichungsform (z. B. eine Form mit verzögerter Freisetzung oder eine magensaftresistente Form) erzielen läßt, die genau auf den Wirkstoff und/oder das gewünschte Einsetzen der Wirkung zugeschnitten ist.

[0099] Welche Hilfsstoffe bzw. Exzipienten für die gewünschten pharmazeutischen Formulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösungsmitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffexzipienten können zum Beispiel Antioxidationsmittel, Dispersionsmittel, Emulgatoren, Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler, Farbstoffe, Komplexbildner oder permeationsfördernde

de Substanzen verwendet werden.

[0100] Die Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung kann auf einem beliebigen der allgemeinen anerkannten Verabreichungswege, wie sie im Stand der Technik verfügbar sind, erfolgen. Veranschaulichende Beispiele für geeignete Verabreichungswege schließen die intravenöse, orale, nasale, parenterale, topische, transdermale und rektale Abgabe ein. Die orale Abgabe ist bevorzugt.

[0101] Für die Behandlung von Erkrankungen der Atemwege werden die Verbindungen gemäß der Erfindung vorzugsweise durch Inhalation in der Form eines Aerosols verabreicht; die Aerosolteilchen fester, flüssiger oder gemischter Zusammensetzung weisen vorzugsweise einen Durchmesser von 0,5 bis 10 µm, vorteilhafterweise von 2 bis 6 µm, auf.

[0102] Die Aerosol-Erzeugung kann zum Beispiel durch druckgetriebene Düsenzerstäuber oder Ultraschallzerstäuber, aber vorteilhafterweise durch mit Treibgas betriebene Dosieraerosole oder treibgasfreie Verabreichung von mikronisierten Wirkstoffen aus Inhalationskapseln erfolgen.

[0103] Je nach verwendetem Inhaliersystem enthalten die Verabreichungsformen zusätzlich zu den Wirkstoffen weiterhin die erforderlichen Exzipienten wie zum Beispiel Treibmittel (z. B. Frigen im Fall von Dosieraerosolen), oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsmittel, Geschmacksstoffe, Füllstoffe (z. B. Lactose im Fall von Pulverinhalatoren) oder, falls zutreffend, weitere Wirkstoffe.

[0104] Für die Zwecke der Inhalation steht eine große Zahl von Apparaten zur Verfügung, mit welchen Aerosole von optimaler Teilchengröße erzeugt und verabreicht werden können, unter Verwendung einer Inhalationstechnik, die für den Patienten so passend wie möglich ist. Zusätzlich zu dem Einsatz von Adaptern (Space-rrn, Expandern) und birnenförmigen Behältern (z. B. Nebulator[®], Volumatic[®]) und automatischen Vorrichtungen, die ein Pufferspray ausstoßen (Autohaler[®]), für dosierte Aerosole, insbesondere im Fall von Pulverinhalatoren, sind eine Reihe von technischen Lösungen verfügbar (z. B. Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®] oder der in der europäischen Patentanmeldung EP 0 505 321 beschriebene Inhalator), durch deren Verwendung eine optimale Verabreichung des Wirkstoffs erzielt werden kann.

[0105] Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen gemischt und zu geeigneten pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeitet. Geeignete pharmazeutische Formulierungen sind zum Beispiel Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen.

[0106] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen 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 zum Beispiel 0,1–99%. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,1 und 3 mg pro Tag. Die übliche Dosis bei der systemischen Therapie (p. o. oder i. v.) liegt zwischen 0,03 und 3 mg/kg und Tag.

Biologische Untersuchungen

[0107] Der Sekundärbote cyclisches AMP (cAMP) ist gut bekannt für die Hemmung von inflammatorischen und für die Immunantwort verantwortlichen Zellen. Das PDE4-Isoenzym ist weit verbreitet in Zellen, die mit der Initiierung und der Ausbildung von entzündlichen Krankheiten in Verbindung stehen (H Tenor und C Schudt, in „Phosphodiesterase Inhibitors“, 21–40, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press 1996), und seine Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration und somit zur Hemmung der zellulären Aktivierung (JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127–162, 2000).

[0108] Das entzündungshemmende Potential von PDE4-Inhibitoren in vivo ist in verschiedenen Tiermodellen beschrieben worden (MM Teixeira, TIPS 18: 164–170, 1997). Für die Untersuchung der PDE4-Hemmung auf zellulärer Ebene (in vitro) kann eine Vielzahl proinflammatorischer Reaktionen gemessen werden. Beispiele hierfür sind die Superoxid-Produktion von neutrophilen (C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682–690, 1991) oder eosinophilen (A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821–831, 1995) Granulozyten, die als Luminal-verstärkte Chemilumineszenz gemessen werden kann, oder die Synthese von Tumornekrosefaktor-α in

Monozyten, Makrophagen oder dendritischen Zellen (Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221–231, 1997 und Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377–386, 1999). Darüber hinaus wird das immunomodulatorische Potential der PDE4-Inhibitoren offensichtlich durch die Hemmung von T-Zellen-Reaktionen wie der Zytokinsynthese oder Proliferation (DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965–973, 1999). Die PDE4-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen ist somit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen.

Methode zur Messung der Inhibierung der PDE4-Aktivität

[0109] Bei PDE4B2 (GB Nr. M97515) handelte es sich um eine Spende von Prof. M. Conti (Stanford University, USA). Es wurde durch PCR aus dem Originalplasmid (pCMV5) mit den Primern Rb9 (5'-GCCAGCGTGCAAATAATGAAGG-3') und Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3') amplifiziert und in den pCR-Bac-Vector (Invitrogen, Groningen, NL) geklont.

[0110] Das rekombinante Baculovirus wurde durch homologe Rekombination in SF9-Insektenzellen hergestellt. Das Expressionsplasmid wurde mit Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, NL) oder Baculo-Gold DNA (Pharmingen, Hamburg) nach einem Standardprotokoll (Pharmingen, Hamburg) kotransfiziert. Wt-Virus-freier Überstand vom rekombinanten Virus wurde unter Anwendung von Plaque-Assaymethoden ausgewählt. Anschließend wurde ein Virusüberstand mit hohem Titer durch dreifache Amplifikation hergestellt. PDE4B2 wurde durch Infektion von 2×10^6 Zellen/ml mit einer MOI (multiplicity of infection) zwischen 1 und 10 in serumfreiem SF900-Medium (Life Technologies, Paisley, UK) in SF21-Zellen exprimiert. Die Zellen wurden 48–72 Stunden lang bei 28°C kultiviert, worauf sie 5–10 min bei 1000 g und 4°C pelletiert wurden.

[0111] Die SF21-Insektenzellen wurden bei Konzentrationen von ungefähr 10^7 Zellen/ml in eiskaltem (4°C) Homogenisierungspuffer (20 mM Tris, pH 8,2, mit den folgenden Zusätzen: 140 mM NaCl, 3,8 mM KCl, 1 mM EGTA, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM β -Mercaptoethanol, 2 mM Benzamidin, 0,4 mM Pefablock, 10 μ M Leupeptin, 10 μ M Pepstatin A, 5 μ M Trypsininhibitor) resuspendiert und durch Ultraschallbehandlung aufgebrochen. Das Homogenat wurde dann 10 min bei 1000xg zentrifugiert, und der Überstand wurde bis zur anschließenden Verwendung bei –80°C aufbewahrt (siehe unten). Der Proteingehalt wurde nach der Bradford-Methode (BioRad, München) unter Verwendung von BSA als Standard bestimmt.

[0112] Die PDE4B2-Aktivität wird durch die erwähnten Verbindungen in einem modifizierten SPA-Test (scintillation proximity assay) von Amersham Biosciences (siehe Vorgehensanweisungen "phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), der in Mikrotiterplatten (MTPs) mit 96 Vertiefungen durchgeführt wird, inhibiert. Das Testvolumen beträgt 100 μ l und enthält 20 mM Tris-Puffer (pH 7,4), 0,1 mg RSA (Rinderserumalbumin)/ml, 5 mM Mg^{2+} , 0,5 μ M cAMP (einschließlich etwa 50000 cpm an [3H]cAMP), 1 μ l der jeweiligen Substanzverdünnung in DMSO und ausreichend rekombinantes PDE (1000xg Überstand, siehe oben) um sicherzustellen, daß unter den experimentellen Bedingungen 10–20% des cAMP umgewandelt werden. Die Endkonzentration von DMSO im Assay (1% v/v) hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Aktivität der untersuchten PDE. Nach einer 5minütigen Vorinkubation bei 37°C wird die Reaktion durch Zugabe des Substrats (cAMP) gestartet, und der Assay wird weitere 15 min inkubiert; worauf durch Zugabe von SPA-Perlen (50 μ l) gestoppt wird. Nach den Anweisungen des Herstellers waren die SPA-Perlen zuvor in Wasser resuspendiert, dann jedoch 1:3 (v/v) mit Wasser verdünnt worden; die verdünnte Lösung enthielt auch 3 mM IBMX, womit sichergestellt wurde, daß die PDE-Aktivität vollständig abgestellt war. Nachdem sich die Perlen abgesetzt haben (> 30 min) werden die MTPs in handelsüblichen Geräten zum Nachweis von Lumineszenz analysiert. Die entsprechenden IC_{50} -Werte für die Verbindungen zur Inhibierung der PDE4B2-Aktivität werden aus den Konzentration-Wirkung-Kurven durch nichtlineare Regression ermittelt.

[0113] Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen bestimmten Hemmwerte gehen aus der folgenden Tabelle 1 hervor, in der die Verbindungsnummern den Beispielnnummern entsprechen.

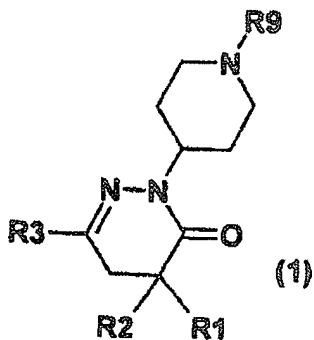
Tabelle 1

Inhibierung der PDE4-Aktivität [gemessen als $-\log I_{C_{50}}(\text{mol/l})$]

Verbindung	PDE4-Inhibierung
1	9,53
2	7,60
3	8,73
4	8,89
5	9,13
7	8,64
8	9,68
13	9,38
15	8,21
16	9,45
17	9,19

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

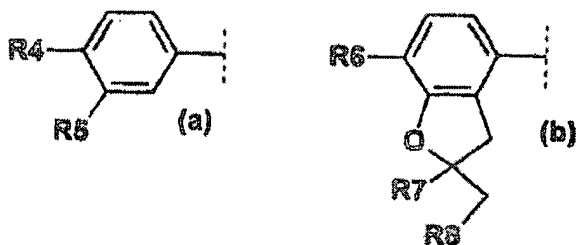


worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet und

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R5 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R7 1-4C-Alkyl bedeutet und

R8 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Kohlenwasserstoffring bilden, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist,

R9 -C(O)R10, -S(O)₂-R14, -(CH₂)_n-C(O)-R18 oder -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,

R10 1-4C-Alkyl, -N(R11)R12, Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R12 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R11 und R12 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R13 Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxycarbonyl, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

R14 1-4C-Alkyl, -N(R15)R16, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,

R15 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R16 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R15 und R16 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R17 Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,

R18 -N(R19)R20 bedeutet,

R19 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R20 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R21 -N(R22)R23 bedeutet,

R22 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R23 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl-, Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-yl-, Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-, Morpholin-3,5-dion-4-yl-, Piperidin-2,6-dion-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-2,6-dion-1-yl- oder einen 1-Methylimidazolidin-2,4-dion-3-ylring oder ein Isoindol-1,3-dion-2-ylringsystem bilden,

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

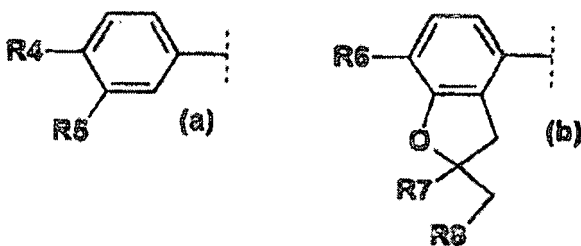
sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

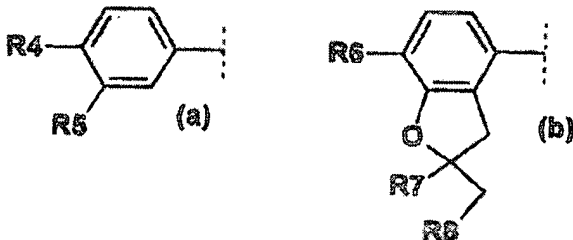
R5 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R6 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet, oder worin
 R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,
 R9 -C(O)R10, -S(O)₂-R14, -(CH₂)_n-C(O)-R18 oder -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,
 R10 Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,
 R13 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R14 -N(R15)R16, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,
 R15 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R16 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R17 Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R18 -N(R19)R20 bedeutet,
 R19 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R20 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyln-, 1-Piperidinyln-, 1-Piperazinyln-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyln-, 4-Morpholinyl- oder 4-Thiomorpholinylring bilden,
 R21 -N(R22)R23 bedeutet,
 R22 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R23 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyln-, 1-Piperidinyln-, 1-Piperazinyln-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyln-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-, Morpholin-3,5-dion-4-yl-, Piperidin-2,6-dion-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-2,6-dion-1-yl- oder einen 1-Methylimidazolidin-2,4-dion-3-ylring oder ein Isoindol-1,3-dion-2-ylringssystem bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und

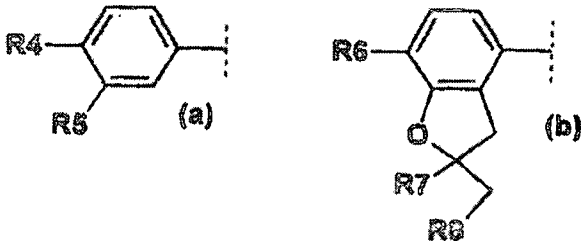
R8 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,
 R9 -C(O)R10 bedeutet,
 R10 Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,
 R13 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R5 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R6 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,

R9 -S(O)₂-R14 bedeutet,

R14 -N(R15)R16, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,

R15 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R16 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R17 Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

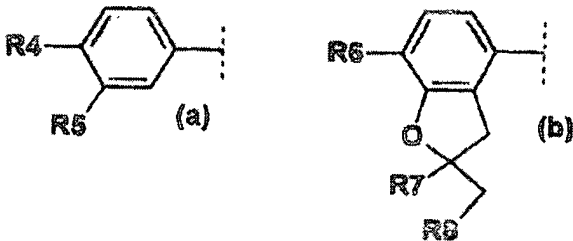
sowie Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R5 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R6 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,

R9 -(CH₂)_n-C(O)-R18 bedeutet,

R18 -N(R19)R20 bedeutet,

R19 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R20 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

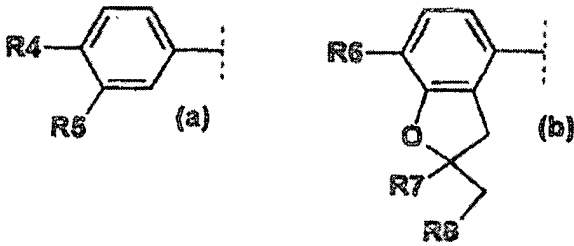
oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)-piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl- oder 4-Thiomorpholinylring bilden,

n 1 oder 2 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,

R9 -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,

R21 -N(R22)R23 bedeutet,

R22 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R23 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-Methylpiperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-, Morpholin-3,5-dion-4-yl-, Piperidin-2,6-dion-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-2,6-dion-1-yl- oder einen 1-Methylimidazolidin-2,4-dion-3-ylring oder ein Isoindol-1,3-dion-2-ylringsystem bilden,

m 1 bedeutet,

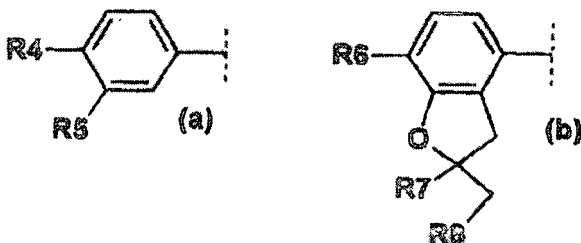
sowie die Salze dieser Verbindungen.

7. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R6 Methoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

R9 -C(O)-R10 bedeutet,

R10 Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

R13 Methoxy bedeutet,

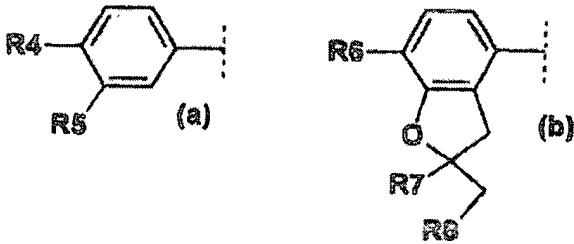
sowie die Salze dieser Verbindungen.

8. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,

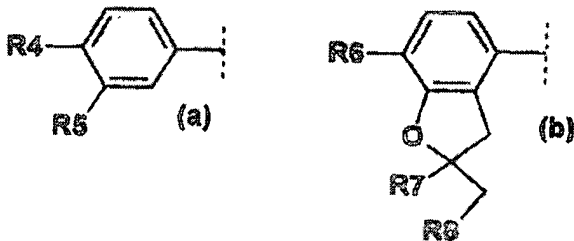


worin

R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,
 R9 $-S(O)_2-R_{14}$ bedeutet,
 R14 $-N(R_{15})R_{16}$, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,
 R15 Methyl bedeutet,
 R16 Methyl bedeutet,
 R17 Cyano, Methyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

9. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,

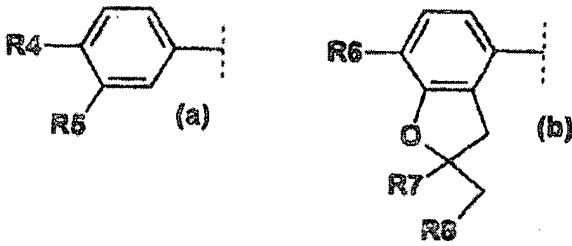


worin

R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R6 Methoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,
 R9 $-(CH_2)_n-C(O)-R_{18}$ bedeutet,
 R18 $-N(R_{19})R_{20}$ bedeutet,
 R19 Wasserstoff bedeutet,
 R20 Wasserstoff bedeutet,
 oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 4-Morpholinylring bilden,
 n 1 oder 2 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

10. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R6 Methoxy bedeutet,

R7 Methyl bedeutet und

R8 Wasserstoff bedeutet,

R9 $-C(O)-(CH_2)_m-R_{21}$ bedeutet,

R21 $-N(R_{22})R_{23}$ bedeutet,

oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Methylpiperazin-4-yl-, Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl- oder einen Morpholin-3,5-dion-4-ylring oder ein Isoindol-1,3-dion-2-ylringsystem bilden,

m 1 bedeutet,

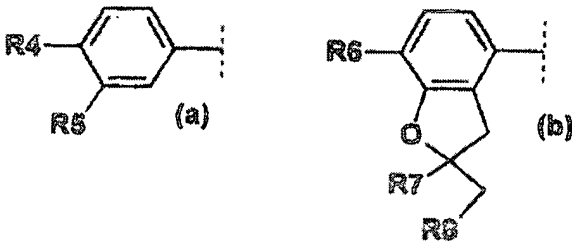
sowie die Salze dieser Verbindungen.

11. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkyl bedeutet und

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R5 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R7 1-4C-Alkyl bedeutet und

R8 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Kohlenwasserstoffring bilden, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist,

R9 $-C(O)R_{10}$, $-S(O)_2-R_{14}$, $-(CH_2)-C(O)_n-R_{18}$ oder $-C(O)-(CH_2)_m-R_{21}$ bedeutet,

R10 1-4C-Alkyl, $-N(R_{11})R_{12}$, Phenyl oder durch R13 substituiertes Phenyl bedeutet,

R11 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R12 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder R11 und R12 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,

R13 Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxycarbonyl, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet.

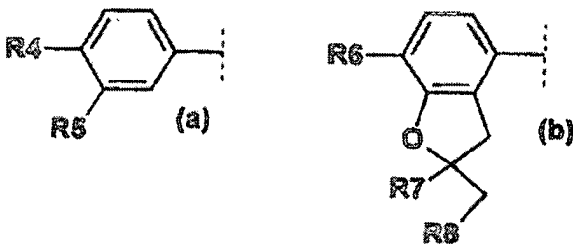
R14 1-4C-Alkyl, $-N(R_{15})R_{16}$, Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,

R15 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R16 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet, oder R15 und R16 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,
 R17 Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet,
 R18 -N(R19)R20 bedeutet,
 R19 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,
 R20 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-4C-Cycloalkylmethyl bedeutet, oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-Oxid-4-yl- oder Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-ylring bilden,
 R21 -N(R22)R23 bedeutet,
 R22 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,
 R23 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet, oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, Thiomorpholin-1-oxid-4-yl-, Thiomorpholin-1,1-dioxid-4-yl- oder einen Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-Ring bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

12. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R3 ein Phenylderivat der Formel (a) oder (b) bedeutet,



worin

R4 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R5 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R6 1-2C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R7 Methyl bedeutet und
 R8 Wasserstoff bedeutet,
 oder worin
 R7 und R8 zusammen und einschließlich der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen spirogebundenen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring bilden,
 R9 -S(O)₂-R14, -(CH₂)_n-C(O)-R18 oder -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,
 R14 Phenyl oder durch R17 substituiertes Phenyl bedeutet,
 R17 Halogen, Nitro, Cyano, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R18 -N(R19)R20 bedeutet,
 R19 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R20 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder R19 und R20 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Piperaziny-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepiny-, 4-Morpholinyl- oder 4-Thiomorpholinylring bilden,
 R21 -N(R22)R23 bedeutet,
 R22 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R23 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder R22 und R23 zusammen und einschließlich des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyr-

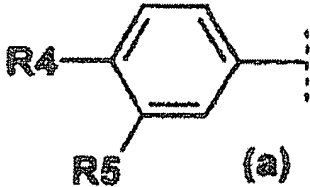
olidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Piperazinyl-, 1-(1-4C-Alkyl)piperazin-4-yl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl- oder einen Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl-Ring bilden,
n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

13. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

R3 ein Phenylderivat der Formel (a) bedeutet,



worin

R4 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R5 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R9 -S(O)₂-R14, -(CH₂)_n-C(O)-R18 oder -C(O)-(CH₂)_m-R21 bedeutet,

R14 2-Cyanophenyl bedeutet,

R18 Amino oder 4-Morpholinyl bedeutet,

R21 Pyrrolidin-2,5-dion-1-yl bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet,

m 1 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

14. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1 ausgewählt aus

2-{4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonyl}benzoni-
tril,

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyri-
dazin-3-on,

2-[4-(3-{3,4-Dimethoxyphenyl}-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl)piperidin-1-yl]acetamid,

1-(2-{4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl
)pyrrolidin-2,5-dion,

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(toluol-2-sulfonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

4-{4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonyl}benzoni-
tril,

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(2-trifluormethoxybenzolsulfonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihy-
dro-2H-pyridazin-3-on,

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[1-[1-(2-methoxyphenyl)methanoyl]piperidin-4-yl]-4,4-dimethyl-4,5-dihy-
dro-2H-pyridazin-3-on,

3-{4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonyl}benzoni-
tril,

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(toluol-4-sulfonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-2-[1-(toluol-3-sulfonyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

4-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonsäuredime-
thylamid,

2-[4-[3-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-
yl]piperidin-1-yl]acetamid,

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-diethyl-2-[1-(1-phenylmethanoyl)piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

2-[4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-diethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl]acetamid,

2-[4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-diethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4-pyridazin-1-yl]piperidin-1-sulfonyl]benzoni-
tril,

4-(2-{4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl
)morpholin-3,5-dion,

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,4-diethyl-2-[1-[1-(2-methoxyphenyl)methanoyl]piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyri-
dazin-3-on,

6-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4,4-dimethyl-2-[1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanoyl
]piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

1-(2-{4-[3-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl)pyrrolidin-2,5-dion,
2-(2-{4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl)isoindol-1,3-dion,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

15. Verbindungen der Formel 1 und deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

16. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel 1 oder ein Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zusammen mit den herkömmlichen pharmazeutischen Hilfsstoffen und/oder Trägern.

17. Verwendung einer Verbindung der Formel 1 oder eines Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei es sich bei der Atemwegserkrankung um Bronchialasthma, COPD oder allergische Rhinitis handelt.

19. Verwendung einer Verbindung der Formel 1 oder eines Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von rheumatoider Arthritis.

20. Verwendung einer Verbindung der Formel 1 oder eines Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.

21. Verwendung einer Verbindung der Formel 1 oder eines Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Dermatosen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen