



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 18 422 T2 2005.08.11

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 070 056 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 18 422.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP99/01413

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 914 474.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/047505

(86) PCT-Anmeldetag: 04.03.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 23.09.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.01.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 30.06.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11.08.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 237/32

A61K 31/50, C07D 417/12, A61K 31/54

(30) Unionspriorität:

98104643 14.03.1998 EP

(73) Patentinhaber:

ALTANA Pharma AG, 78467 Konstanz, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

HATZELMANN, Armin, D-78467 Konstanz, DE;
BOSS, Hildegard, 78476 Allensbach, DE; HÄFNER,
Dietrich, D-78464 Konstanz, DE; BEUME, Rolf,
D-78465 Konstanz, DE; KLEY, Hans-Peter, D-78476
Allensbach, DE; VAN DER LAAN, Johanna,
Ivonne, 2264 DP Leidschendam, NL; TIMMERMAN,
Hendrik, 2343 Oegstgeest, NL; STERK, Jan, Geert,
NL-3583 JJ Utrecht, NL; VAN DER MEY,
Margaretha, NL-2231 WP Rijnsburg, NL

(54) Bezeichnung: Phthalazinone als PDE3/4 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 eingelebt, 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 Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Phthalazinone, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Arzneimitteln Verwendung finden.

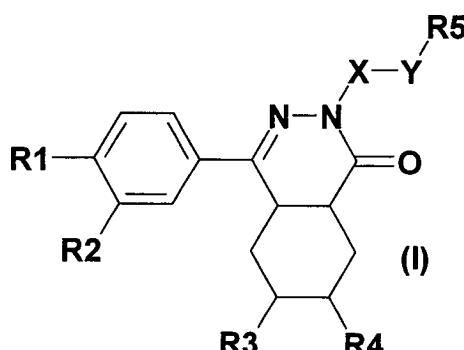
Bekannter technischer Hintergrund

[0002] In der internationalen Patentanmeldung WO91/12251 werden Phthalazinone mit bronchodilatorischen und die Thromboxan-A2-Synthetase hemmenden Eigenschaften beschrieben. In der internationalen Patentanmeldung WO94/12461 und in der europäischen Patentanmeldung EP 0763534 sind 3-Arylpyridazin-6-on- bzw. Arylalkyldiazinonderivate als selektive PDE4-Inhibitoren beschrieben. In der britischen Patentanmeldung GB 2112385 werden Ester von 4-Hydroxymethyl-1-phthalazonen, die sich zur Behandlung von apoplektischem Insult, Zerebralthrombose und Atherosklerose eignen, beschrieben. In der europäischen Patentanmeldung EP 0634404 werden Phthalazin-1-on- und Phthalazin-1-thionderivate und deren Verwendung als Pestizide beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

[0003] Es wurde nun gefunden, daß die unten ausführlicher beschriebenen Phthalazinone überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften aufweisen.

[0004] Die Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel I



worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
und in denen entweder

X eine kovalente Bindung bedeutet und

Y eine kovalente Bindung bedeutet,

oder

X -C_nH_{2n}- bedeutet und

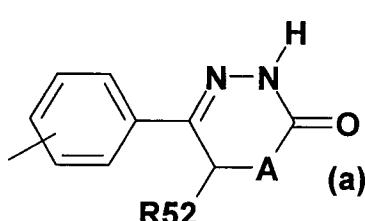
Y O (Sauerstoff), S (Schwefel), Carboxylat (-C(O)-O-), Carboxamido (-C(O)NH-) oder Sulfonamido (-S(O)₂NH-) bedeutet,

oder

X Phenylen bedeutet und

Y Carboxylat (-C(O)O-), Carboxamido (-C(O)NH-) oder Sulfonamido (-S(O)₂NH-) bedeutet,

R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet



worin

A S(Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,
 R51 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R52 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder worin
 R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0005] 1-4C-Alkyl ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind die Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und Methylreste.

[0006] 1-4C-Alkoxy ist ein Rest, der zusätzlich zum Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält. Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in diesem Zusammenhang erwähnt werden können, sind beispielsweise die Butoxy-, Isobutoxy-, sek.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy- und insbesondere die Isopropoxy-, Ethoxy- und Methoxyreste.

[0007] Ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy ist beispielsweise 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, von denen der Difluormethoxyrest bevorzugt ist. „Überwiegend“ bedeutet in diesem Zusammenhang, daß mehr als die Hälfte der Wasserstoffatome der 1-4C-Alkoxygruppe durch Fluoratome ersetzt sind.

[0008] Halogen in der Bedeutung der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

[0009] 1-8C-Alkoxy ist ein Rest, der zusätzlich zum Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen enthält. Alkoxyreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, die in diesem Zusammenhang erwähnt werden können, sind beispielsweise die Octyloxy-, Heptyloxy-, Isoheptyloxy-(5-methylhexyloxy-), Hexyloxy-, Isohexyloxy-(4-methylpentyloxy-), Neohexyloxy-(3,3-dimethylbutoxy-), Pentyloxy, Isopentyloxy-(3-methylbutoxy-), Neopentyloxy-(2,2-dimethylpropoxy-), Butoxy-, Isobutoxy-, sek.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy- und insbesondere die Isopropoxy-, Ethoxy- und Methoxyreste.

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

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

[0012] Mögliche Reste $-C_nH_{2n}$ sind geradkettige oder verzweigte Reste. Beispiele, die erwähnt werden können, sind der Butylen-, Isobutyl-, sek.-Butylen-, tert.-Butylen-, Propylen-, Isopropylen-, Ethylen- und der Methylenrest.

[0013] Geeignete Salze für die Verbindungen der Formel I sind -je nach Substitution – alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen. Besonders erwähnt werden können die pharmakologisch unbedenklichen anorganischen und organischen Säuren und Basen, die herkömmlich in der Galenik Verwendung finden. Es eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, D-Glukonsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurylsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxasäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoësäure, wobei die Säuren bei der Darstellung des Salzes -je nachdem, ob es sich bei der Säure um eine mono- oder polybasische Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird – in einem äquimolaren quantitativen Verhältnis oder einem davon abweichenden Verhältnis eingesetzt werden.

[0014] Andererseits eignen sich – je nach Substitution – auch Salze mit Basen. Als Beispiele von Salzen mit Basen seien die Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Darstellung des Salzes die Basen in einem äquimolaren quantitativen Verhältnis oder einem davon abweichenden Verhältnis eingesetzt werden.

[0015] Pharmakologisch nicht unbedenkliche Salze, die beispielsweise als Verfahrensprodukte während der

Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im großtechnischen Maßstab erhalten werden können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch unbedenkliche Salze umgewandelt.

[0016] Wie dem Fachmann bekannt ist, können die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie ihre Salze verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten, beispielsweise wenn sie in kristalliner Form isoliert werden. Der Schutzbereich der Erfindung umfaßt daher alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel I sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel I.

[0017] Verbindungen der Formel I, die hervorzuheben sind, sind die, in denen

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden, und in denen entweder

X eine kovalente Bindung bedeutet und

Y eine kovalente Bindung bedeutet,

oder

X $-C_nH_{2n}$ bedeutet und

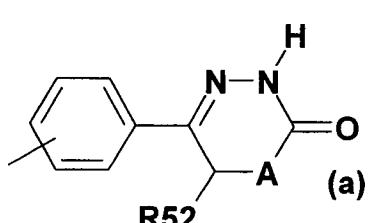
Y O (Sauerstoff), Carboxamido ($-C(O)NH-$) oder Sulfonamido ($-S(O)_2NH-$) bedeutet,

oder

X Phenylen bedeutet und

Y Carboxamido ($-C(O)NH-$) oder Sulfonamido ($-S(O)_2NH-$) bedeutet,

R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet



worin

A S(Schwefel) oder $-CH(R51)-$ bedeutet,

R51 Wasserstoff oder 1-2C-Alkyl bedeutet,

R52 Wasserstoff oder 1-2C-Alkyl bedeutet, oder worin

R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0018] Verbindungen der Formel I, die besonders hervorzuheben sind, sind die, in denen

R1 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R2 Chlor, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy oder Cyclopentyloxy bedeutet,

R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden, und in denen entweder

X eine kovalente Bindung bedeutet und

Y eine kovalente Bindung bedeutet,

oder

X $-C_nH_{2n}$ bedeutet und

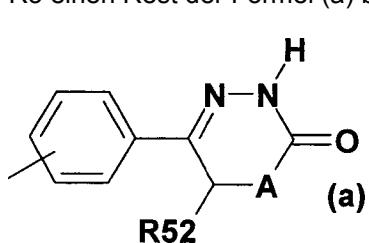
Y O (Sauerstoff) oder Carboxamido ($-C(O)NH-$) bedeutet,

oder

X Phenylen bedeutet und

Y Carboxamido ($-C(O)NH-$) bedeutet,

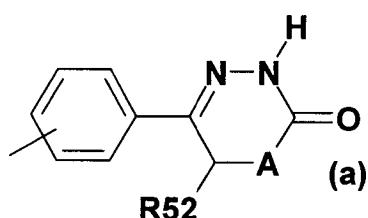
R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet



worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R52 Methyl bedeutet, oder worin
 R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0019] Eine Ausführungsform der Verbindungen der Formel I, die besonders hervorzuheben sind, sind die, in denen
 R1 Methoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Cyclopentyloxy bedeutet,
 R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 und in denen entweder
 X eine kovalente Bindung bedeutet und
 Y eine kovalente Bindung bedeutet,
 oder
 X $-C_nH_{2n}$ bedeutet und
 Y O (Sauerstoff) oder Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 oder
 X Phenylen bedeutet und
 Y Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet

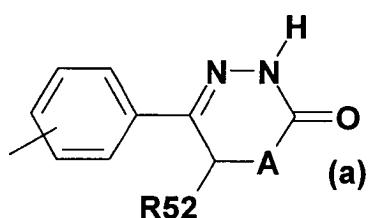


worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R52 Methyl bedeutet, oder worin
 R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0020] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, in denen

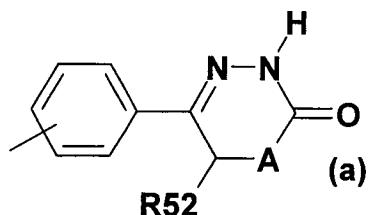
R1 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R2 Chlor, Methoxy, Ethoxy oder Cyclopentyloxy bedeutet,
 R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 und in denen entweder
 X eine kovalente Bindung bedeutet und
 Y eine kovalente Bindung bedeutet,
 oder
 X $-C_nH_{2n}$ -bedeutet und
 Y O (Sauerstoff) oder Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 oder
 X Phenylen bedeutet und
 Y Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet



worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R52 Methyl bedeutet, oder worin
 R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

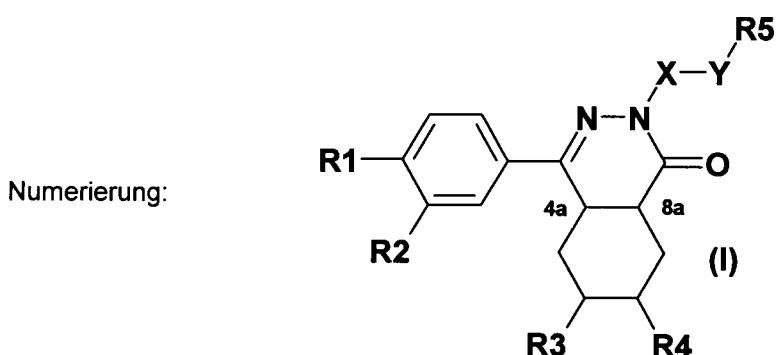
[0021] Eine Ausführungsform der bevorzugten Verbindungen der Formel I sind die, in denen
 R1 Methoxy bedeutet,
 R2 Methoxy oder Cyclopentyloxy bedeutet,
 R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 und in denen entweder
 X eine kovalente Bindung bedeutet und
 Y eine kovalente Bindung bedeutet,
 oder
 X -C_nH_{2n} bedeutet und
 Y O (Sauerstoff) oder Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet, oder
 X Phenylen bedeutet und
 Y Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet



worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R52 Methyl bedeutet, oder worin
 R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0022] Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich um chirale Verbindungen mit Chiralitätszentren in den Positionen 4a und 8a



Die Erfindung umfaßt daher sowohl alle denkbaren reinen Diastereomere und reinen Enantiomere als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Bevorzugt sind die Verbindungen, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 8a cis-konfiguriert sind. Besonders bevorzugt in diesem Zusammenhang sind die Verbindungen, in denen die absolute Konfiguration (gemäß den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog) S in Position 4a und R in Position 8a ist. Racemate können durch dem Fachmann bekannte Verfahren in die entsprechenden Enantiomere aufgetrennt werden. Racemische Mischungen werden bevorzugt auf der Stufe der Cyclohexancarbonsäuren (beispielsweise Ausgangsverbindung A5) oder der 1,2,3,6-Tetrahydrobenzoësäuren (beispielsweise Ausgangsverbindung A1) mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels in die beiden Diastereomere getrennt. Als Trennmittel können beispielsweise optisch aktive Ami-

ne wie die (+)- und (-)-Formen von α -Phenylethylamin und Ephedrin oder die optisch aktiven Alkaloide Cinchonin, Cinchonidin und Brucin erwähnt werden.

[0023] Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und deren Salzen (vgl. Tabelle 1).

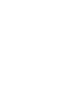
Tabelle 1: Darstellungsverfahren

R1	R2	R3	R4	X	Y	R5	Verfahren
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	kovalente Bin- dung	kovalente Bin- dung	A	
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	bilden gemeinsam eine zusätzliche Bindung	kovalente Bin- dung	A	
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	bilden gemeinsam eine zusätzliche Bindung	—C _n H _{2n} —	B	
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	bilden gemeinsam eine zusätzliche Bindung	—C _n H _{2n} —	B	
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	bilden gemeinsam eine zusätzliche Bindung	—C _n H _{2n} —	B	

Fortsetzung von Tabelle 1

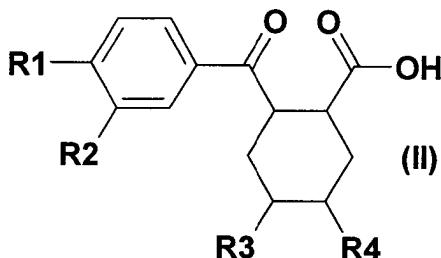
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	$-C_nH_{2n}$	B
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	$-C_nH_{2n}$	C
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	$-C_nH_{2n}$	B
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H	$-C_nH_{2n}$	B

Fortsetzung von Tabelle 1

Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H		B
					B
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H		B
					B
Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, fluoriertes 1-4C-Alkoxy	Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy fluoriertes 1-4C- Alkoxy 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkyl- methoxy	H	H		B
					B

Verfahren A:

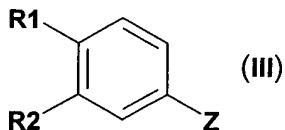
[0024] Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3, R4 und R5 die obenerwähnten Bedeutungen haben und X und Y für eine kovalente Bindung stehen, werden vorzugsweise durch Umsetzung einer Ketosäure der Formel II



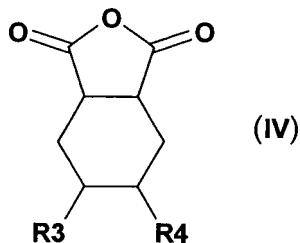
oder eines ihrer reaktiven Derivate, in denen R1, R2, R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben, mit einem Hydrazinderivat der Formel R5-NH-NH₂, in dem R5 die obenerwähnten Bedeutungen hat, dargestellt.

[0025] Die Umsetzung der Ketosäuren der Formel II oder eines ihrer reaktiven Derivate mit einem Hydrazinderivat der Formel R5-NH-NH₂ wird vorteilhaft mit ein bis drei Äquivalenten des Hydrazinderivats der Formel R5-NH-NH₂ durchgeführt. Als Lösungsmittel werden vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder Isoamylalkohol, Ether, Glykole und deren Ether wie Ethylenglykol, Diethylen-glykol, Ethylenglykolmonomethyl- oder Ethylenglykolmonoethylether und insbesondere wasserlösliche Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan eingesetzt; weiterhin Toluol oder Benzol, insbesondere, wenn man sich zum Entfernen des Reaktionswassers des Verfahrens der azeotropen Destillation bedient.

[0026] Ketosäuren der Formel II, in denen R1, R2, R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben, lassen sich beispielsweise aus Verbindungen der Formel III



in denen R1 und R2 die obenerwähnten Bedeutungen haben und Z für Wasserstoff (H) steht, durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Verbindungen der Formel IV



in denen R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben, darstellen. Die Friedel-Crafts-Acylierung wird auf eine dem Fachmann bekannte Weise (beispielsweise wie in M. Yamaguchi et al., J. Med. Chem. 36: 4052–4060, 1993, beschrieben) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie beispielsweise AlCl₃, ZnCl₂, FeCl₃ oder Jod in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid oder Nitrobenzol oder einem anderen inerten Lösungsmittel wie Diethylether, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere beim Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

[0027] Alternativ dazu lassen sich die Verbindungen der Formel II, in denen R1, R2, R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben, aus Verbindungen der Formel III, in denen R1 und R2 die obenerwähnten Bedeutungen haben und Z für ein Halogenatom steht, durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel IV, in denen R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben, darstellen.

[0028] Die im vorherigen Absatz erwähnte alternative Umsetzung wird auf eine dem Fachmann bekannte Weise durchgeführt, beispielsweise, indem man

- a) Verbindungen der Formel III, in denen R1, R2 und Z die obenerwähnten Bedeutungen haben, durch eine Lithium-Halogen-Austauschreaktion bei niedrigen Temperaturen (vorzugsweise bei –60 bis –100°C) in ei-

nem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Diethylether vorzugsweise unter einer Inertgasatmosphäre aktiviert und die lithiierten Verbindungen anschließend mit cyclischen Carbonsäureanhydriden der Formel IV umsetzt, oder

b) Verbindungen der Formel III, in denen R1, R2 und Z die obenerwähnten Bedeutungen haben, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether in die entsprechenden Grignard-Verbindungen der Formel III, in denen Z für MgCl, MgBr oder Mgl steht, umwandelt und anschließend die Grignard-Verbindungen mit cyclischen Carbonsäureanhydriden der Formel IV, in denen R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben, umsetzt.

[0029] Ketosäuren der Formel II, in denen R1 und R2 die gleiche Bedeutung haben oder R2 für Halogen steht, werden vorzugsweise durch die Friedel-Crafts-Acylierung dargestellt, während für die Darstellung von Ketosäuren der Formel II, in denen R1 und R2 [R2 ≠ Halogen] verschiedene Bedeutungen haben, Verfahren a) oder b) bevorzugt ist.

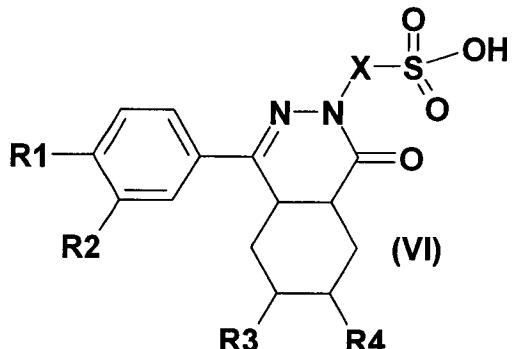
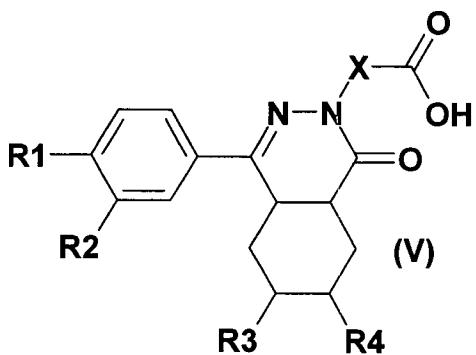
[0030] Verbindungen der Formel III, in denen R1 und R2 die obenerwähnten Bedeutungen haben und Z für ein Wasserstoff-(H-) oder Halogenatom steht, sind bekannt oder lassen sich nach dem Fachmann bekannten Verfahren darstellen.

[0031] Verbindungen der Formel IV, in denen R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben, sind allgemein bekannt oder lassen sich nach dem Fachmann bekannten Verfahren darstellen.

[0032] Die Darstellung von Hydrazinderivaten der Formel R5-NH-NH₂ ist beispielsweise von A. Mertens et al. in J.Med.Chem. 33, 2870–2875, 1990, beschrieben. Weitere Hydrazinderivate der Formel R5-NH-NH₂, deren Darstellung nicht explizit beschrieben ist, können auf analoge Weise oder auf eine dem Fachmann bekannte Weise unter Anwendung herkömmlicher Darstellungsmethoden hergestellt werden.

Verfahren B:

[0033] Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3, R4 und R5 die obenerwähnten Bedeutungen haben, X für -C_nH_{2n}- oder Phenylen steht und Y für eine Carboxylatgruppe (-C(O)O-), eine Carboxamidogruppe (-C(O)NH-) oder eine Sulfonamidogruppe (-SO₂-NH-) steht, werden vorzugsweise dargestellt, indem man eine Säure der Formel V oder eine Sulfonsäure der Formel VI oder eines ihrer reaktiven Derivate (beispielsweise ein Säurehalogenid, einen Ester oder ein Sulfonylhalogenid), in dem R1, R2, R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben und X für -C_nH_{2n}- oder Phenylen steht, mit einem Phenol der Formel R5-OH oder einem Amin der Formel R5-NH₂, in dem R5 die obenerwähnten Bedeutungen hat, umsetzt.



[0034] Die Umsetzungen können unter Anwendung herkömmlicher Reaktionsbedingungen beispielsweise wie in den folgenden Beispielen beschrieben durchgeführt werden.

[0035] Die Carbonsäureamidbindung lässt sich auch nach einer der von M. Bodansky und A. Bodansky in „The Practice of Peptide Synthesis“, Springer Verlag, Berlin 1984, beschriebenen Kupplungsmethoden bilden.

[0036] Standardvorschriften für die Darstellung von Sulfonamiden ausgehend von Sulfonylchloriden und Aminen sind dem Fachmann bekannt.

[0037] Säuren der Formel V oder Sulfonsäuren der Formel VI, in denen X für Phenylen steht, lassen sich analog des unter Verfahren A beschriebenen Verfahrens ausgehend von Verbindungen der Formel II unter Anwendung eines Hydrazinderivats wie beispielsweise Hydrazinobenzoesäure oder Hydrazinobenzolsulfonsäure

darstellen.

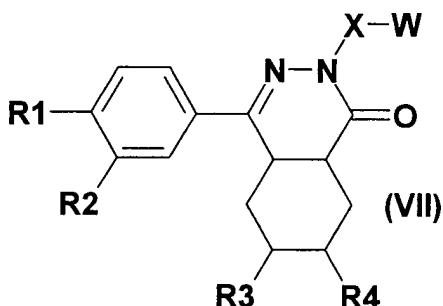
[0038] Säuren der Formel V oder Sulfonsäuren der Formel VI, in denen X für $-C_nH_{2n}$ steht, lassen sich in einem ersten Schritt auch analog dem unter Verfahren A beschriebenen Verfahren ausgehend von Verbindungen der Formel II unter Anwendung von Hydrazinhydrat anstelle eines Hydazinderivats der Formel R5-NH-NH₂ darstellen. Durch Deprotonieren der N-H-Gruppe und einen anschließenden Alkylierungsschritt erhält man die Säuren der Formel V bzw. die Sulfonsäuren der Formel VI.

[0039] Das Wasserstoffatom der NH-Gruppe wird mit einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriummethanolat oder Natriummethanolat in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Diethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran oder Diethylether entfernt. Als geeignete Alkylierungsmittel können beispielsweise 4-Brombuttersäure, Bromessigsäureethylester oder 4-Brombutansulfosäure erwähnt werden.

[0040] Amine der Formel R5-NH₂ lassen sich beispielsweise wie von Edgar A. Steck et al., J. Heterocyclic Chem. 1974, 11, 755–761, beschrieben oder wie von B.E. Burpitt in J. Heterocyclic Chemistry, 25, 1689–1695, 1988, beschrieben darstellen. Phenole der Formel R5-OH können beispielsweise wie in EP 0 178 189 beschrieben dargestellt werden.

Verfahren C:

[0041] Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3, R4 und R5 die obenerwähnten Bedeutungen haben, X für $-C_nH_{2n}$ steht und Y für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht, werden vorzugsweise dargestellt, indem man eine Verbindung der Formel VII



in der R1, R2, R3 und R4 die obenerwähnten Bedeutungen haben, X für $-C_nH_{2n}$ steht und W für eine geeignete Abgangsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, vorzugsweise Brom, steht, mit einem Phenol der Formel R5-OH oder einem Thiophenol der Formel R5-SH, in dem R5 die obenerwähnten Bedeutungen hat, umsetzt.

[0042] Die Reaktion wird vorzugsweise unter basischen Bedingungen in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrofuran durchgeführt.

[0043] Die Verbindungen der Formel VII lassen sich analog dem für die entsprechenden Säuren der Formel V unter Verfahren B beschriebenen Verfahren darstellen, wobei man im Alkylierungsschritt anstelle der ω,ω' -Halogenalkansäuren ω,ω' -Dihalogenalkane einsetzt.

[0044] Die Darstellung von Phenolen der Formel R5-OH ist unter Verfahren B beschrieben. Weitere Phenole bzw. Thiophenole der Formel R5-OH (R5-SH) lassen sich auf analoge Weise darstellen.

[0045] Verbindungen der Formel I, in denen R1 und/oder R2 für Hydroxy steht und R3, R4 und R5 die obenerwähnten Bedeutungen haben, werden gemäß eines der Verfahren A, B oder C dargestellt, vorzugsweise so, daß die Hydroxylgruppen durch eine geeignete Schutzgruppe, beispielsweise eine Cyclopentylgruppe, die sich am Ende der Reaktionssequenz entfernen läßt, vorübergehend geschützt werden.

[0046] Die Umwandlungen werden geeigneterweise analog Verfahren durchgeführt, die dem Fachmann an sich bekannt sind, beispielsweise auf die in den folgenden Beispielen beschriebene Weise.

[0047] Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in einer an sich bekannten Weise isoliert und aufgereinigt, z.B. durch Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisieren des so erhaltenen Rückstands aus einem geeigneten Lösungsmittel, oder indem man den Rückstand einem der herkömmlichen Auf-

reinigungsverfahren wie Säulenchromatographie an einem geeigneten Träger unterzieht.

[0048] Salze werden erhalten, indem man die freie Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise einem Keton wie Aceton, Methylethyketon oder Methylisobutylketon, einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Chlorkohlenwasserstoff wie Methylchlorid oder Chloroform oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol), das die gewünschte Säure oder Base enthält, bzw. dem die gewünschte Säure oder Base 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 oder durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, die ihrerseits in Salz umgewandelt werden können. Auf diese Weise kann man pharmakologisch nicht unbedenkliche Salze in pharmakologisch unbedenkliche Salze umwandeln.

[0049] Durch die folgenden Beispiele wird die Erfindung ausführlicher erläutert. Außerdem lassen sich weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, auf analoge Weise oder in einer dem Fachmann bekannten Weise unter Anwendung herkömmlicher Herstellungsvorschriften darstellen.

[0050] Die in den Beispielen erwähnten Verbindungen sowie ihre Salze sind bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen.

Beispiele

Endprodukte

1. (cis)-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-{4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)phenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0051] 5 mmol Verbindung A1 (siehe Ausgangsverbindungen), 5 mmol Verbindung D1 (siehe Ausgangsverbindungen) und 5 ml Triethylamin wurden in 100 ml 1-Propanol 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung wurde der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, und diese Lösung wurde nacheinander mit 1N Salzsäure und einer wäßrigen Natriumcarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch (Essigsäureethylester) gereinigt, und die Verbindung wurde bei -20°C aus Methanol kristallisiert. Schmp. 279°C (Zersetzung)

2.

(cis)-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-{4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0052] Dargestellt aus Verbindung A1 und Verbindung D2 (siehe Ausgangsverbindungen), wie für Verbindung 1 beschrieben. Kristallisiert aus Methanol. Schmp. 192–194°C

3.

(cis)-4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-{4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl}-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-phthalazin-1-on

[0053] Dargestellt aus Verbindung A5 (siehe Ausgangsverbindungen) und Verbindung D2, wie für Verbindung 1 beschrieben. Kristallisiert aus Essigsäureethylester/Petrolether (60–80°C). Schmp. 134–141°C

4.

(cis)-N-{4-(4-Methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl}-4-{4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-phthalazin-2-yl}benzamid

[0054] Dargestellt aus Verbindung B3 (siehe Ausgangsverbindungen) und Verbindung C2, wie für Verbindung 9 beschrieben. Kristallisiert aus Methanol. Schmp. 249–250°C

5.

(cis)-N-{4-(6-Oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)phenyl}-2-{4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-phthalazin-2-yl}acetamid

[0055] Dargestellt aus Verbindung B1 (siehe Ausgangsverbindungen) und Verbindung C1, wie für Verbindung

4 beschrieben. Kristallisiert aus Essigsäureethylester. Schmp. 161–162°C

6.

(*cis*)-N-{4-(6-Oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)phenyl}-2-{4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8a-tetrahydro-1H-phthalazin-2-yl}valeramid

[0056] Dargestellt aus Verbindung B2 (siehe Ausgangsverbindungen) und Verbindung C1, wie für Verbindung 4 beschrieben. Kristallisiert aus Essigsäureethylester. Schmp. 253°C (Zersetzung)

7.

(*cis*)-N-{4-(4-Methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl}-2-{4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-phthalazin-2-yl}acetamid

[0057] Dargestellt aus Verbindung B1 und Verbindung C2 (siehe Ausgangsverbindungen), wie für Verbindung 4 beschrieben. Kristallisiert aus Diethylether. Schmp. 139–141°C

8.

(*cis*)-N-{4'-(4-Methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl}-2-{4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-phthalazin-2-yl}valeramid

[0058] Dargestellt aus Verbindung B2 und Verbindung C2, wie für Verbindung 4 beschrieben. Kristallisiert aus Diethylether. Schmp. 154–157°C

9.

(*cis*)-N-{4-(6-Oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)phenyl}-4-{4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-phthalazin-2-yl}benzamid

[0059] Eine Lösung von 2,0 g Verbindung B3 (siehe Ausgangsverbindungen) und 1,2 g Phosphorpentachlorid in 50 ml Dichlormethan wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde, in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, zu einer Lösung von 1 g Verbindung C1 (siehe Ausgangsverbindungen) und 50 mg 4-Dimethylaminopyridin in 25 ml Pyridin gegeben, und die so erhaltene Lösung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur belassen. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung wurde der Rückstand in 100 ml Dichlormethan gelöst, und diese Lösung wurde nacheinander mit 1N Salzsäure und wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch (Essigsäureethylester) aufgereinigt und aus Methanol kristallisiert. Schmp. 272–273°C

10.

(*cis*)-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-{4-[4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenoxy]butyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0060] Eine Mischung von 2,1 g Verbindung E2 (siehe Ausgangsverbindungen), 1,0 g Verbindung E1 (siehe Ausgangsverbindungen) und 2 g Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid wurde auf 90°C erhitzt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung mit 150 ml Wasser versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde mit Diethylether extrahiert. Die Etherlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch (Essigsäureethylester) aufgereinigt, und die Verbindung wurde aus Essigsäureethylester kristallisiert. Schmp. 94–97°C

11.

(*cis*)-N-{3-(6-Methyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-5-yl)phenyl}-2-{4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-phthalazin-2-yl}acetamid

[0061] Dargestellt aus Verbindung B1 und Verbindung F1, wie für Verbindung 9 beschrieben. Chromatographisch aufgereinigt [Essigsäureethylester:Petrolether (60–80°C), 1:1]. Schmp. 157–161°C

12.

(*cis*)-4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-{4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0062] Eine Lösung von 10 mmol Verbindung D2, 10 mmol Verbindung A3 und 1 g Pyridinhydrochlorid in 50

ml Pyridin wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, und diese Lösung wurde nacheinander mit 2N Salzsäure und wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft. Die Verbindung wurde aus Methanol kristallisiert. Schmp. 198–201°C

13.

(*cis*)-6-(4-[4-(4-Chlor-4-methoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-2-yl]-1-butyloxy]phenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-2H-pyridazin-3-one

[0063] Dargestellt aus Verbindung E3 und Verbindung E1, wie für Verbindung 10 beschrieben. Schmp. 105–106°C

14.

(*cis*)-4-(3,4-Diethoxyphenyl)-2-{4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl}-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-one

[0064] Dargestellt aus Verbindung D2 und Verbindung A4, wie für Verbindung 12 beschrieben. Kristallisiert aus Diethylether. Schmp. 164–165°C

15.

(*cis*)-6-(4-[4-(4-(3,4-Diethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-2-yl]-1-butyloxyphenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-2H-pyridazin-3-one

[0065] Dargestellt aus Verbindung E4 und Verbindung E1, wie für Verbindung 10 beschrieben. Kristallisiert aus Methanol. Schmp. 73–78°C

16.

(4aS,8aR)-4-[4-(4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-2-yl)phenyl]-5,6-dihydro-5-methylpyridazin-1-one

[0066] Dargestellt aus Verbindung A2 und Verbindung D2, wie für Verbindung 12 beschrieben. Kristallisiert aus Diethylether. Schmp. 197–199°C

Ausgangsverbindungen

A1. (*cis*)-2-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoic acid

[0067] Eine Suspension von 0,5 mol Aluminiumtrichlorid in 1 l Dichlormethan wurde bei 0°C langsam mit 0,5 mol 1,2-Dimethoxybenzol versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde die Lösung mit *cis*-1,2,3,6-Tetrahydrophtalsäureanhydrid versetzt. Nach 8 Stunden unter Rückfluß wurde die Lösung auf Eis gegossen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Schmp. 110–112°C

A2. (4aS,8aR)-2-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoic acid

[0068] Eine Mischung von 0,1 mol Verbindung A1 und 0,1 mol (1R,2S)-Ephedrin in 800 ml Essigsäureethylester wurde 15 h gerührt, worauf der Niederschlag abfiltriert wurde. Schmp. (Ephedrinsalz) 135–137°C. Darstellung der freien Säure: Eine Suspension des Ephedrinsalzes in Essigsäureethylester wurde viermal mit einer 0,1 M Citronensäurelösung behandelt, worauf die Essigsäureethylesterlösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft wurde. Die freie Carbonsäure wurde aus Diethylether kristallisiert. Schmp. 127–128°C

A3. (*cis*)-2-(3-Chlor-4-methoxybenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoic acid

[0069] Eine Suspension von 0,5 mol Aluminiumtrichlorid in 1 l Dichlormethan wurde bei 0°C langsam mit 0,5 mol 2-Chloranisol versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde die Lösung mit *cis*-1,2,3,6-Tetrahydrophtalsäureanhydrid versetzt. Nach 8 h unter Rückfluß wurde die Lösung in eiskaltes Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Schmp. 183–185°C

A4. (cis)-2-(3,4-Diethoxybenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydrobenzoësäure

[0070] Dargestellt aus 1,2-Diethoxybenzol und cis-1,2,3,6-Tetrahydronaphthalsäureanhydrid, wie für Verbindung A3 beschrieben. Schmp. 125–127°C

A5. (cis)-2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzoyl)-cyclohexancarbonsäure

[0071] 4-Brom-2-cyclopentyloxy-1-methoxybenzol (16,3 g, 60 mmol) wurde in THF (200 ml) gelöst und mit einem Ethanol/N₂-Bad auf –90°C gekühlt. BuLi (41 ml, 66 mmol) wurde zugetropft, wobei die Temperatur unter –80°C gehalten wurde, und nach Ende der Zugabe wurde weitere 15 min gerührt. Diese Mischung wurde dann unter einer Stickstoffatmosphäre schnell zu einer gekühlten Lösung (–90°C) von cis-1,2-Cyclohexanddicarbon-säureanhydrid (11,1 g, 72 mmol) in THF (200 ml) gegeben. Nach 2 h Röhren bei –80°C wurde mit festem Ammoniumchlorid versetzt, und die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Wasser (300 ml) wurde zugegeben, und die anorganische Phase wurde mit Essigsäureethylester (200 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (300 ml) und Kochsalzlösung (2 × 300 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und chromatographisch (Petrolether (60–95°C)/Essigsäureethylester: 7/13) aufgereinigt und aus Petrolether (60–95°C)/Essigsäureethylester kristallisiert, wodurch man die Titelverbindung (10,1 g) als weißen Feststoff erhielt. Schmp. 120–121°C

B1. (cis)-{4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-2-yl}essigsäure

[0072] 6 mmol einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl wurde bei Raumtemperatur unter einem Stickstoffstrom zu einer Suspension von 5 mmol Verbindung B4 in etwa 40 ml Dimethylformamid gegeben. Diese Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und dann mit 7 mmol Bromessigsäureethylester versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde weitere 4 Tage lang gerührt, wonach das Lösungsmittel abgedampft wurde. Der Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt, und die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch (Dichlormethan) aufgereinigt. Die so erhaltene Verbindung wurde durch 3 h Röhren bei Raumtemperatur in einer Mischung von 2N NaOH, THF und Methanol (2:1:1) verseift. Nach Entfernen der organischen Lösungsmittel im Vakuum wurde die Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Verbindung wurde aus Essigsäureethylester kristallisiert. Schmp. 178–180°C

B2. (cis)-5-{4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-2-yl}valeriansäure

[0073] Dargestellt aus Verbindung B4 und 5-Bromvaleriansäureethylester, wie für Verbindung B1 beschrieben. Kristallisiert aus Diethylether. Schmp. 107–108°C

B3. (cis)-4-{4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-2-yl}benzoësäure

[0074] 5 mmol Verbindung A1, 5 mmol 4-Hydrazinobenzoësäure und 5 ml Triethylamin wurden in 100 ml 1-Propanol 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung wurde der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Chromatographische Aufreinigung (Essigsäureethylester) und kristallisiert aus Essigsäureethylester. Schmp. 198–199°C

B4. (cis)-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0075] Eine Lösung von 26 g Verbindung A1 und 19 g Hydrazinhydrat in Ethanol wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Schmp. 173–174°C

B5. (cis)-4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0076] Dargestellt aus Verbindung A3 und Hydrazinhydrat, wie für Verbindung B4 beschrieben. Schmp. 183–185°C

B6. (cis)-4-(3,4-Diethoxyphenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0077] Dargestellt aus Verbindung A4 und Hydrazinhydrat, wie für Verbindung B5 beschrieben. Schmp.

145–147°C

C1. 6-(4-Aminophenyl)-2H-pyridazin-3-on

[0078] Dargestellt wie von E.A. Steck et al., J. Heterocyclic Chem. 1974, 11, 755–761, beschrieben.

C2. 6-(4-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0079] Dargestellt wie von B.E. Burpitt, L.P. Crawford, B.J. Davies, J. Mistry, M.B. Mitchell und K.D. Pancholi in J. Heterocyclic Chemistry, 25, 1689–1695 (1988), beschrieben.

D1. 6-(4-Hydrazinophenyl)-2H-pyridazin-3-on

[0080] Dargestellt aus Verbindung C1 analog der für D2 beschriebenen Methode.

D2. 6-(4-Hydrazinophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[0081] Dargestellt aus Verbindung C2 wie von A. Mertens et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 2870–2875, beschrieben.

E1. 6-(4-Hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-2H-pyridazin-3-on

[0082] Dargestellt wie von Y. Morisawa et al. (Sankyo Co) EP178189 beschrieben.

E2. (cis)-2-(4-Brom-1-butyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0083] Eine Mischung von 10 g Verbindung B4 und 4 g einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl in 150 ml Dimethylformamid wurde mit 25 g 1,4-Dibrombutan versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. 300 ml Wasser wurden zugegeben, und die so erhaltene Mischung wurde mit Diethylether extrahiert. Die organische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch [Essigsäureethylester:Petrolether (60–80°C)/1:4] aufgereinigt, und die Verbindung wurde aus Petrolether (60–80°C) kristallisiert. Schmp. 102–103°C

E3. (cis)-2-(4-Brombutyl)-4-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0084] Dargestellt aus 1,4-Dibrombutan und Verbindung B5, wie für Verbindung E2 beschrieben. Öl
¹H-NMR (CDCl₃): 1,75–2,31 (m, 7H, 3 × Cyclohexen-H, 2 × CH₂); 2,72–2,84 (m, 1H, Cyclohexen-H); 2,88–3,08 (m, 1H, Cyclohexen-H); 3,22–3,40 (m, 1H, Cyclohexen-H); 3,39–3,54 (m, 2H, N-CH₂); 3,71–4,10 (m, 5H, O-CH₃, Br-CH₂); 5,57–5,87 (m, 2H, CH=CH); 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,59–7,71 (m, 1H, Ar-H); 7,82 (s, 1H, Ar-H).

E4. (cis)-2-(4-Brombutyl)-4-(3,4-diethoxyphenyl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-phthalazin-1-on

[0085] Dargestellt aus 1,4-Dibrombutan und Verbindung B6, wie für Verbindung E2 beschrieben. Schmp. 73–75°C.

F1. 5-(3-Aminophenyl)-6-methyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on

[0086] Eine gerührte Mischung von 10 mmol Verbindung F2, 4 g Eisenpulver, 20 ml Wasser und 70 ml Ethanol wurde bei 70°C langsam mit einer Lösung von 1,5 ml 2N Salzsäure versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 Minuten lang gerührt. Nach dem Filtrieren wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Diese Dichlormethanlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Schmp. 167–170°C

F2. 5-(3-Nitrophenyl)-6-methyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on

[0087] Eine Lösung von 25 mmol Verbindung F3, 30 mmol O-Methyl-thiocarbazat (K. Rüfenacht, Helv. Chim. Acta 1968, 51, 518–522) und 5 ml von mit Salzsäure gesättigtem 2-Propanol in 100 ml absolutem Ethanol wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand in Dichlormethan

gelöst, und diese Lösung wurde mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die Dichlormethanlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch [Essigsäureethylester:Petrolether (60–80°C), 1:4] aufgereinigt. Die Verbindung wurde aus einer Mischung von Diethylether und Petrolether (60–80°C) kristallisiert. Schmp. 169–172°C

F3. 3'-Nitro-2-brompropiophenon

[0088] Eine gerührte Lösung von 50 mmol von 3'-Nitropropiophenon in 250 ml Essigsäure wurde bei Raumtemperatur mit 50 mmol Brom versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde die Lösung weitere 10 Minuten lang gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (etwa 250 ml) gelöst und diese Lösung wurde mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylther (etwa 50 ml) gewaschen und getrocknet. Schmp. 61–64°C

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0089] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Inhibitoren des Typs 3 und 4 der Cyclisch-nukleotid-Phosphodiesterase (PDE3, PDE4) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden und zilienstimulierenden, aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung), andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthmaprophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren wie Interferone, Mitglieder der Tumor-Nekrose-Faktorenfamilie, Interleukine, Chemokine, koloniestimulierende Faktoren, Wachstumsfaktoren, Lipidmediatoren (z.B. u.a. PAF, plättchenaktivierender Faktor), bakterielle Faktoren (z.B. LPS), Immunglobuline, Sauerstoffradikale und Verwandte (z.B. Stickstoffmonoxid NO), biogene Amine (z.B. Histamin, Serotonin), Kinine (z.B. Bradykinin), neurogene Mediatoren (wie Substanz P, Neurokinin), Proteine wie z.B. Granularinhaltstoffe von Leukozyten (u.a. kationische Proteine von Eosinophilen) und Adhärenzproteine (z.B. Integrine). Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen glattmuskelzellrelaxierende Wirkung, z.B. im Bereich des Bronchialsystems, des Blutkreislaufs und der ableitenden Harnwege. Des weiteren besitzen sie zilienfrequenzsteigernde Wirkung, z.B. im Bronchialsystem.

[0090] Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute Humanakzeptanz, eine gute Resorption und eine hohe Bioverfügbarkeit, eine große therapeutische Breite, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine gute Wasserlöslichkeit aus.

[0091] 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, COPD); Erkrankungen mit einer Einschränkung der Zilientätigkeit oder verstärkten Anforderungen an die ziliäre Clearance (Bronchitis, Muskovisidose); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktzekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genito-analbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematoses, folliculäre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), systemischer Lupus erythematoses, Erkrankungen des Immunsystems (AIDS), einschließlich AIDS-bedingter Enzephalopathien, Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus (Typ I, Autoimmundiabetes), Multiple Sklerose und der Formenkreis Virus-, Bakterien- oder Parasiten-induzierter Demyelinisierungs-Krankheiten, zerebrale Malaria oder Boireliose, Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrome)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm-Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; ferner Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Gedächtnisstörungen und Alzheimer-Erkrankung, Candidiasis, Leishmaniosen und Lepra.

[0092] Aufgrund ihrer gefäßrelaxierenden Wirksamkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Bluthochdruckerkrankungen verschiedener Genese wie z.B. pulmonaler Hochdruck und den damit zusammenhängenden Begleiterscheinungen, zur Behandlung erektiler Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen, verwendet werden.

[0093] Aufgrund ihrer cAMP-steigernden Wirkung können sie aber auch für Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, sowie als antithrombotische, die Plättchen-Aggregation hemmende Substanzen verwendet werden.

[0094] Weiterhin Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

[0095] Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

[0096] Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

[0097] In vorteilhafter Weise eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen auch zur Kombination mit anderen Substanzen, die eine Stimulation von cAMP bewirken, wie Prostaglandine (PGE2, PG12 bzw. Prostacyclin) und ihre Abkömmlinge, direkte Adenylycyclase-Stimulatoren wie Forskolin und verwandte Substanzen, bzw. mittelbar die Adenylycyclase stimulierende Substanzen wie Katecholamine und adrenerge Rezeptoragonisten, insbesondere Betamimetika. Sie entfalten dabei in Kombination aufgrund ihrer den cAMP-Abbau hemmenden Wirkung eine synergistische, überadditive Wirksamkeit. Diese kommt z.B. bei ihrer Anwendung in Kombination mit PGE2 zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie zum Tragen.

[0098] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Handelsprodukt, bestehend aus einem Packmittel und einem in diesem Packmittel enthaltenen Arzneimittel, wobei das Arzneimittel therapeutische antagonistische Wirkung gegen cyclisch-nukleotid-Phosphodiesterasen des Typs 3 und 4 (PDE 3/4) zeigt und zur Abschwächung der Symptome von Krankheiten führt, die in Zusammenhang mit PDE 3/4 stehen, und wobei das Packmaterial ein Etikett oder einen Beipackzettel umfaßt, das bzw. der auf die Eignung des Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, die in Zusammenhang mit PDE 3/4 stehen, hingewiesen wird, und wobei das Arzneimittel eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I enthält. Das Packmittel, das Etikett und der Beipackzettel entsprechen bzw. ähneln ansonsten dem, was man als Standardpackmittel, -etiketten und -beipackzettel für Arzneimittel dieser Art ansehen würde.

[0099] Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

[0100] Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

[0101] Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im europäischen Patent 163 965 verwiesen.

[0102] Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

[0103] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für die PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1–99%. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,1 und 3 mg pro Tag. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie (p.o. oder i.v.) liegt zwischen 0,01 und 10 mg pro Kilogramm und Tag.

Biologische Untersuchungen

[0104] Bei der Untersuchung der PDE4-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-Formylmethionylleucylphenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als luminolverstärkte Chemilumineszenz gemessen werden kann. [McPhail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In „Immunology Series“ 1992, 57, 47–76; Hrsg. Coffre RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

[0105] Substanzen, welche die Chemilumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, wie etwa T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen hemmen, sind solche, welche die PDE4 oder PDE3 und PDE4 hemmen. Das letztgenannte Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären cyclischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE4-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041–2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512–523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE3/4 inhibitor. In „New Drugs for Asthma Therapy“, 379–402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP und Ca. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1991, 344, 682–690; Tenor H und Schudt C, Analysis of PDE isoenzyme profiles in cells and tissues by pharmacological methods. In „Phosphodiesterase Inhibitors“, 21–40, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press 1996. Hatzelmann A et al., Enzymatic and functional aspects of dual-selective PDE3/4-inhibitors. In „Phosphodiesterase Inhibitors“, 147–160, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press, 1996.

A. Methodik

1. Hemmung der PDE-Isoenzyme

[0106] Die PDE-Aktivität wurde gemäß Thompson et al. (1) mit einigen Modifikationen (2) bestimmt. Die Prüfproben enthielten 40 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl₂, 0,5 µm cAMP oder cGMP, [³H]cAMP oder [³H]cGMP (ca. 50.000 cpm/Probe), die unten näher beschriebenen PDE-Isoenzym-spezifischen Zusätze, die angegebenen Konzentrationen an Hemmstoff und ein Aliquot der Enzysmlösung bei einem Gesamtprobenvolumen von 200 µl. Stammlösungen der zu untersuchenden Verbindungen in DMSO wurden in solchen Konzentrationen hergestellt, daß der DMSO-Gehalt – zur Vermeidung einer Beeinflussung der PDE-Aktivität – in den Prüfproben 1 Vol-% nicht überschritt. Nach 5-minütiger Vorinkubation bei 37°C wurde die Reaktion durch Zugabe des Substrates (cAMP oder cGMP) in Gang gesetzt. Die Proben wurden für weitere 15 min. bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 50 µl 0,2N HCl wurde die Reaktion abgebrochen. Nach 10-minütiger Kühlung auf Eis und Zugabe von 25 µg 5'-Nukleotidase (Schlangengift von *Crotalus atrox*) wurde erneut für 10 min bei 37°C inkubiert und die Proben dann auf QAE Sephadex A-25-Säulen aufgetragen. Die Säulen wurden mit 2 ml 30 mM Ammoniumformiat (pH 6,0) eluiert. Die Radioaktivität des Eluats wurde gemessen und um die entsprechenden Leerwerte korrigiert. Der Anteil an hydrolysiertem Nukleotid überschritt in keinem Fall 20% der ursprünglichen Substratkonzentration.

[0107] PDE1 (Ca²⁺/Calmodulin-abhängig) aus Rinderhirn: Die Hemmung dieses Isoenzymes wurde in Gegenwart von Ca²⁺ (1 mM) und Calmodulin (100 nM) unter Verwendung von cGMP als Substrat untersucht (3).

[0108] PDE2 (cGMP-stimuliert) aus Rattenherzen wurde chromatographisch gereinigt [Schudt et al. (4)] und in Gegenwart von cGMP (5 µm) unter Verwendung von cAMP als Substrat untersucht.

[0109] PDE3 (cGMP-inhibiert) und PDE5 (cGMP-spezifisch) wurden in Homogenaten von menschlichen Blut-

plättchen [Schudt et al. (4)] unter Verwendung von cAMP bzw. cGMP als Substrat untersucht.

[0110] PDE4 (cAMP-spezifisch) wurde im Zytosol von humanen polymorphonuklearen Leukozyten (PMNL) [isoliert aus Leukozytenkonzentraten, siehe Schudt et al. (5)] unter Verwendung von cAMP als Substrat untersucht. Der PDE3-Hemmstoff Motapizone ($1 \mu\text{M}$) wurde verwendet, um die von verunreinigenden Blutplättchen ausgehende PDE3-Aktivität zu unterdrücken.

2. Statistik

[0111] Die IC_{50} -Werte wurden aus den Konzentrations-Hemmkurven durch nichtlineare Regression unter Verwendung des Programms GraphPad InPlotTM (GraphPad Software Inc., Philadelphia, USA) ermittelt.

3. Literatur

- (1) Thompson W.J., Terasaki W.L., Epstein P.M. und Strada S.J., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme; *Adv. Cycl. Nucl. Res.* 1979, 10, 69–92
- (2) Bauer A.C. und Schware U., An improved assay of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A-25; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1980, 311, 193–198
- (3) Gietzen K., Sadorff I. und Bader H., A model for the regulation of the calmodulin-independent enzymes erythrocyte Ca^{2+} -transport ATPase and brain phosphodiesterase by activators and inhibitors; *Biochem. J.* 1982, 207, 541–548
- (4) Schudt C., Winder S., Müller B. und Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes; *Biochem. Pharmacol.* 1991, 42, 153–162
- (5) Schudt C., Winder S., Forderkunz S., Hatzelmann A. und Ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1991, 344, 682–690

B. Ergebnisse

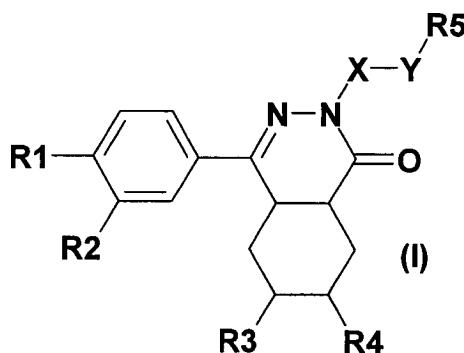
[0112] In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die gemäß Punkt A1 ermittelten Hemmkonzentrationen [Hemmkkonzentrationen als -log IC_{50} (mol/l)] für die erfindungsgemäßen Verbindungen für die PDE3- und PDE4-Isoenzyme angegeben. Die Nummern der Verbindungen entsprechen den Nummern der Beispiele.

Tabelle 2

Verbindung	PDE4	PDE3
	[-log IC_{50} (mol/l)]	
2	8,36	6,69
4	8,48	6,05
5	8,10	5,90
6	8,17	6,08
7	8,40	6,74
8	8,17	7,00
9	9,08	5,31
12	7,00	7,09
13	7,77	7,45
14	8,05	6,56
15	8,60	6,68
16	8,64	6,36

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 Hydroxy, Halogen, 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend
durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
und in denen entweder

X eine kovalente Bindung bedeutet und

Y eine kovalente Bindung bedeutet,
oder

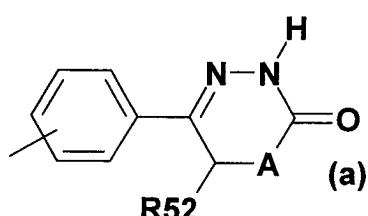
X $-C_nH_{2n-}$ bedeutet und

Y O (Sauerstoff), S (Schwefel), Carboxylat (-C(O)-O-), Carboxamido (-C(O)NH-) oder Sulfonamido
(-S(O)₂NH-) bedeutet,
oder

X Phenylen bedeutet und

Y Carboxylat (-C(O)O-), Carboxamido (-C(O)NH-) oder Sulfonamido (-S(O)₂NH-) bedeutet,

R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet



worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,

R51 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R52 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, oder worin

R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

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

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend
durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden, und in denen ent-
weder

X eine kovalente Bindung bedeutet und

Y eine kovalente Bindung bedeutet,

oder

X $-C_nH_{2n-}$ bedeutet und

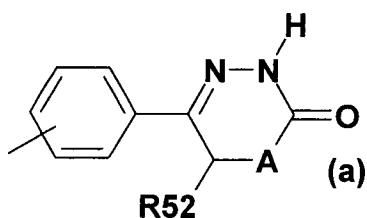
Y O (Sauerstoff), Carboxamido (-C(O)NH-) oder Sulfonamido (-S(O)₂NH-) bedeutet,

oder

X Phenylen bedeutet und

Y Carboxamido (-C(O)NH-) oder Sulfonamido (-S(O)₂NH-) bedeutet,

R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet

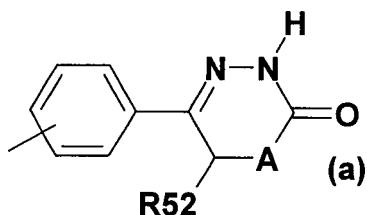


worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,
 R51 Wasserstoff oder 1-2C-Alkyl bedeutet,
 R52 Wasserstoff oder 1-2C-Alkyl bedeutet, oder worin
 R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

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

R1 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R2 Chlor, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy oder Cyclopentyloxy bedeutet,
 R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 und in denen entweder
 X eine kovalente Bindung bedeutet und
 Y eine kovalente Bindung bedeutet,
 oder
 X -C_nH_{2n}- bedeutet und
 Y O (Sauerstoff) oder Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 oder
 X Phenylen bedeutet und
 Y Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet

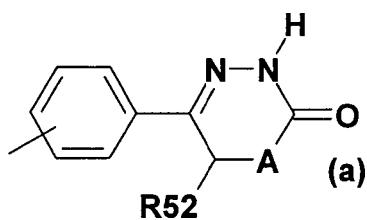


worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,
 R51 Wasserstoff bedeutet,
 R52 Methyl bedeutet, oder worin
 R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

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

R1 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R2 Chlor, Methoxy, Ethoxy oder Cyclopentyloxy bedeutet,
 R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,
 und in denen entweder
 X eine kovalente Bindung bedeutet und
 Y eine kovalente Bindung bedeutet,
 oder
 X -C_nH_{2n}- bedeutet und
 Y O (Sauerstoff) oder Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 oder
 X Phenylen bedeutet und
 Y Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,
 R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet



worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

R52 Methyl bedeutet, oder worin

R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

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

R1 Methoxy bedeutet,

R2 Methoxy oder Cyclopentyloxy bedeutet,

R3 und R4 beide Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam eine zusätzlich Bindung bilden, und in denen entweder

X eine kovalente Bindung bedeutet und

Y eine kovalente Bindung bedeutet,

oder

X -C_nH_{2n}- bedeutet und

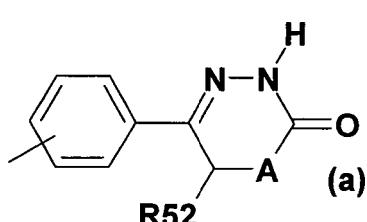
Y O (Sauerstoff) oder Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,

oder

X Phenylen bedeutet und

Y Carboxamido (-C(O)NH-) bedeutet,

R5 einen Rest der Formel (a) bedeutet



worin

A S (Schwefel) oder -CH(R51)- bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

R52 Methyl bedeutet, oder worin

R51 und R52 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden,

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 zusammen mit den üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

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

Es folgt kein Blatt Zeichnungen