

84
82



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 237/04, 405/04, A61K 31/50		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/65880
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	23. Dezember 1999 (23.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03151 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Mai 1999 (07.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 26 841.6 16. Juni 1998 (16.06.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nußbaumallee 59, D-64297 Darmstadt (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Post- fach, D-64271 Darmstadt (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: ARYL ALKANOYLPYRIDAZINES			
(54) Bezeichnung: ARYLALKANOYLPYRIDAZINE			
(57) Abstract			
The invention relates to aryl alkanoylpyridazine derivatives of the formula (I) and their physiologically compatible salts and solvates, where R¹, R², Q and B have the meanings given in claim 1. Said compounds have a phosphodiesterase-IV inhibiting action and can be used in the treatment of allergic disorders, asthma, chronic bronchitis, atopic dermatitis, psoriasis and other skin diseases, inflammatory diseases, auto-immune diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Crohn's disease, diabetes mellitus or ulcerative colitis, osteoporosis, transplant rejection reactions, cachexia, tumour growth or tumour metastases, sepsis, memory disturbances, atherosclerosis and AIDS.			
(57) Zusammenfassung			
Arylalkanoylpyridazinderivate der Formel (I), sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate, worin R¹, R², Q und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulcerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS eingesetzt werden.			

由松本に送る

巻号: C003409

8390

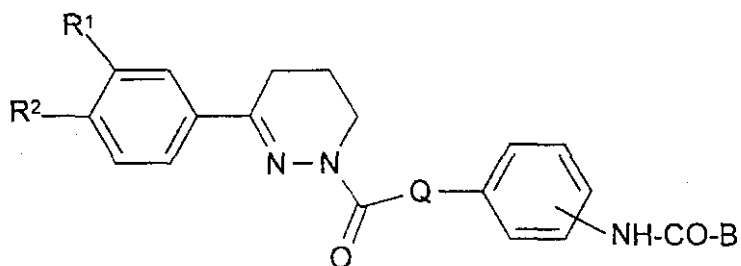
12.4 日

Arylalkanoylpyridazine

Die Erfindung betrifft Arylalkanoylpyridazinderivate der Formel I

5

10



worin

B einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R^3 substituierten Phenylring,

15 Q fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander $-OR^4$, $-S-R^4$, $-SO-R^4$, $-SO_2-R^4$ oder Hal,

20 R^1 und R^2 zusammen auch $-O-CH_2-O-$,

R^3 R^4 , Hal, OH, OR^4 , OPh, NO_2 , NHR^4 , $N(R^4)_2$, $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$ oder $NHCOOR^4$,

25 R^4 A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 5-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann und

30

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

35 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

1-Benzoyl-tetrahydropyridazine als Progesteron-Rezeptorliganden sind z.B. in J. Med.Chem. **38**, 4878 (1995) beschrieben.

Ähnliche Verbindungen sind auch aus DE 196 32 549 A1 bekannt.

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

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

Insbesondere zeigen sie eine selektive Phosphodiesterase IV-Hemmung, die mit einer intrazellulären Erhöhung von cAMP verbunden ist (N.
15 Sommer et al., Nature Medicine, **1**, 244-248 (1995)).
Die PDE IV-Hemmung kann z.B. analog C.W. Davis in Biochim. biophys. Acta **797**, 354-362 (1984) nachgewiesen werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von
20 asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung der PDE IV-Hemmer ist z.B. von T.J. Torphy et al. in Thorax, **46**, 512-523 (1991) beschrieben und kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, Acta allergologica **26**, 438-447 (1971), bestimmt werden.

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

30 Die Verbindungen zeigen außerdem eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus
35 Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis,
Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

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

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

PDE IV-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet (D. Marko et al., Cell Biochem. Biophys. **28**, 75ff. (1998)). Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 95 35 281, WO 95 17 399 oder WO 96 00 215 beschrieben.

PDE IV-Inhibitoren können die Mortalität in Modellen für Sepsis verhindern und eignen sich daher für die Therapie von Sepsis (W. Fischer et al., Biochem. Pharmacol. **45**, 2399ff. (1993)).

Sie können weiterhin zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden.

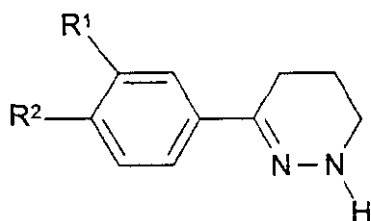
Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Behandlung von Asthma, entzündlichen Erkrankungen, Diabetes mellitus, atopischer Dermatitis, Psoriasis, AIDS, Kachexie, Tumorstadium oder Tumormetastasen ist z.B. in der EP 77 92 91 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

I nach Anspruch 1 sowie deren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

5



II

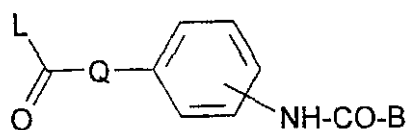
10

worin

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

15



III,

20

worin

B und Q die angegebenen Bedeutungen haben und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte
OH-Gruppe bedeutet,

25

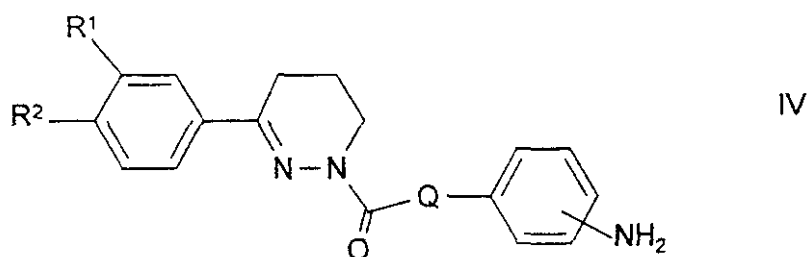
umsetzt,

oder

30

daß man eine Verbindung der Formel IV

35



worin

10 R^1 , R^2 und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

B-CO-L

V

15 worin

B die angegebene Bedeutung hat, und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

20

umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

25

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

30

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , B, Q und L die bei den Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

35

A bedeutet vorzugsweise Alkyl, weiter bevorzugt durch 1 bis 5 Fluor- und/oder Chloratome substituiertes Alkyl.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

Alkenyl steht vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

Alkylencycloalkyl hat vorzugsweise 5-10 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl, Methylencyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Methylencyclopentyl, Methylencyclohexyl oder Methylencycloheptyl, ferner auch für Ethylencyclopropyl, Ethylencyclobutyl, Ethylencyclopentyl, Ethylencyclohexyl oder Ethylencycloheptyl, Propylencyclopentyl, Propylencyclohexyl, Butylencyclopentyl oder Butylencyclohexyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Die Reste R^1 und R^2 können gleich oder verschieden sein und stehen in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂CH₃, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopentoxy, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

35

R¹ steht besonders bevorzugt für Methoxy, Ethoxy, Cyclopentoxy oder Isopropoxy.

R² steht besonders bevorzugt für Methoxy oder Ethoxy.

- 5 R³ bedeutet bevorzugt R⁴, F, Cl, Br oder I, Hydroxy, OAlkyl, OPh, NO₂, Alkylamino, Cycloalkylamino, Dialkylamino, Alkylcycloalkylamino, NHCOAlkyl, NHCOCycloalkyl, NHSO₂Alkyl, NHSO₂Cycloalkyl, NHCOOAlkyl oder NHCOOCycloalkyl, wobei Alkyl und Cycloalkyl eine der
10 zuvor angegebenen Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt steht R³ für NO₂, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentoxy, Hexyloxy oder Decyloxy, Cl oder F, NCOOCH₃, NCOOC₂H₅, NSO₂CH₃, NCOCH₃ oder NCOCH(CH₃)₂.

Der Rest R³ steht besonders bevorzugt in der 3- oder 4-Position des Phenylrings.

- 15 R⁴ ist vorzugsweise Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkylencycloalkyl mit den zuvor angegebenen Bedeutungen. Besonders bevorzugt für R⁴ ist Alkyl oder Cycloalkyl.

- 20 Der Rest B ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder ein ein- oder mehrfach durch R³ substituierter Phenylring, wobei R³ eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. B bedeutet ferner bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-
25 Butylphenyl, o-, m- oder p-N,N-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Isopropoxyphenyl, o-, m- oder p-Butoxyphenyl, o-, m- oder p-Pentoxyphenyl, o-, m- oder p-Hexyloxyphenyl, o-, m- oder p-Decyloxyphenyl, o-, m-, p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-
30 Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Acetylaminophenyl, o-, m- oder p-Isopropylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methansulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Ethansulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylaminophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-
35 oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-,

2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl.

5 Der Rest Q fehlt vorzugsweise oder steht bevorzugt für Alkylen, mit den zuvor angegebenen bevorzugten Bedeutungen. Besonders bevorzugt fehlt Q.

10 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
15 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

20 in Ia R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander OA,
Q fehlt und
B einen unsubstituierten oder mit R^3 substituierten Phenylring
bedeuten;

25 in Ib R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander OA,
Q Methylen und
B einen unsubstituierten oder mit R^3 substituierten Phenylring

30 bedeuten;

in Ic R^1 und R^2 zusammen -O-CH₂-O-,
Q fehlt und
B einen unsubstituierten oder mit R^3 substituierten
35 Phenylring
bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10

In den Verbindungen der Formeln II bis IV haben R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

15

In den Verbindungen der Formeln III und IV fehlt Q oder steht vorzugsweise für Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt für Propylen oder Butylen.

20

B hat in den Verbindungen der Formeln III und V die angegebenen bevorzugten Bedeutungen, während L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.

25

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

30

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

35

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

- 5 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.
- 10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
- 15 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie
- 20 Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

- 25 Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind in der Regel bekannt. Die Verbindungen der Formel IV sind z.B. aus DE 196 32 549 bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
- So ist z.B. die Herstellung von 1-Benzoyl-tetrahydropyridazin in J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.
- 30

In den Verbindungen der Formel V bedeutet der Rest -CO-L eine voraktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid.

- 35 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reak-

tionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche
10 Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische
15 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfon-
20 säure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfon-säure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

25 Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als
35 Phosphodiesterase IV-Hemmer.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit
5 mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen,
10 enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

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

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen
35 eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt,

eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungs-
gemäßen PDE IV-Inhibitoren bei der Behandlung von allergischen
Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis,
Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten,
5 Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose,
Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose,
Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder
Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und
AIDS finden.

10 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugs-
weise in Dosierungen entsprechend der Verbindung Rolipram zwischen 1
und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit
verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02
15 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt
jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der
Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter,
Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der
Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsge-
20 schwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrank-
kung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den
nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls
25 erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des
Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit
Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase
über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an
Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

30

Beispiel 1:

Eine Lösung von 1,1 g 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 180° [erhältlich durch katalytische
35 Hydrierung von 1-(3-Nitrobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-
tetrahydro-pyridazin, F. 173°, in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von

3,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur] und 0,6 ml Pyridin in 50 ml Acetonitril wird mit 0,5 g 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt und zwei Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 236°.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 4-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 255°;

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 206°;

mit 4-Methylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 219°;

mit Benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-3-carboxamid, F. 203°;

mit 3,4-Dichlorbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3,4-dichlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 177°;

mit 4-Trifluormethylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-trifluormethylbenzoyl-3-carboxamid, F. 207°;

mit 3-Chlorbenzoylchlorid,

5 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 121°;

mit 4-Fluorbenzoylchlorid,

10 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-fluorbenzoyl-3-carboxamid, F. 236°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

15 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 123°;

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 145°;

20 mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 174°;

mit 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid,

25 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3,4-dimethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 3-Methylbenzoylchlorid,

30 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 115°;

mit 3-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 161°.

35

Beispiel 2:

Eine Lösung von 1,1 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 154° [erhältlich durch katalytische
5 Hydrierung von 1-(4-Nitrobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-
tetrahydro-pyridazin, F. 159°, in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von
3,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur] und 0,6 ml Pyridin in 50 ml
Acetonitril wird mit 0,5 g 4-Nitrobenzoylchlorid versetzt und zwei Stunden
nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf.
10 Nach Umkristallisation erhält man N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-nitrobenzoyl-4-
carboxamid, F. 233°.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-
15 4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-
1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 201°;

20

mit 4-Fluorbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-
1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-fluorbenzoyl-4-carboxamid, F. 193°;

25

mit Benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-
1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-4-carboxamid, F. 186°;

30

mit 4-Chlorbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-
1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-4-carboxamid, F. 200°;

35

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-
1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-4-carboxamid, F. 233°.

Beispiel 3:

Eine Suspension von 4,70 g 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin in 150 ml THF wird mit 2,24 g Kalium-tert.-butylat
5 versetzt und 30 Minuten gerührt. Man gibt 5,44 g 3-Benzoylaminobenzoylchlorid dazu und rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird entfernt und es wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-3-benzoyl-3-carboxamid, F. 196°.

10 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin

mit 3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-aminobenzoylchlorid,
15 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-3,4-dimethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 183°;

mit 3-(3-Methylbenzoyl)-aminobenzoylchlorid,
20 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 171°;

mit 3-(3-Chlorbenzoyl)-aminobenzoylchlorid,
25 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 172°;

mit 3-(4-Methoxybenzoyl)-aminobenzoylchlorid,
N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 203°.

Beispiel 4:

30 Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 161°;

5 mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 171°;

10 mit Benzoylchlorid,

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-4-carboxamid, F. 220°;

mit 3-Methylbenzoylchlorid,

15 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-4-carboxamid, F. 196°;

mit 4-Cyclopentyloxybenzoylchlorid,

20 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-cyclopentyloxybenzoyl-4-carboxamid, F.
163°;

mit 4-Isopropoxybenzoylchlorid,

25 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropoxybenzoyl-4-carboxamid, F.
183°;

mit 4-Propoxybenzoylchlorid,

30 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-
pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-propoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 171°.

Beispiel 5:

5 Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 3-Methylbenzoylchlorid,

10 N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 144°;

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 194°;

15 mit 4-Phenylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-phenylbenzoyl-3-carboxamid, F. 140°.

Beispiel 6:

20

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Chlorbenzoylchlorid,

25 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 152°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

30 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 105°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 103°;

35

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 181°.

Beispiel 7:

5

Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Chlorbenzoylchlorid,

10

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-4-carboxamid, F. 195°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

15

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-4-carboxamid, F. 218°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

20

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 103°;

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 176°;

25

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 192°.

Beispiel 8:

30

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

35

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

5 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

10 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 161°;

mit 4-Isopropoxybenzoylchlorid,

15 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 168°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 194°.

20 Beispiel 9:

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

25 mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 176°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

30 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 143°;

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

35 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 140°;

mit 3-Propoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-propoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 153°;

5 mit 4-Hexyloxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 162°;

mit 4-Decyloxybenzoylchlorid,

10 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-decyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 130°.

Beispiel 10:

15

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Isopropoxybenzoylchlorid,

20 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 108°;

mit 3-Ethoxybenzoylchlorid,

25 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 142°;

mit 3-Butoxybenzoylchlorid,

30 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 144°;

mit 3-Hexyloxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 137°;

35 mit 4-Decyloxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-decyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 123°;

mit 3-Methoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

5 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 193°;

mit 3-Ethoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

10 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 221°;

mit 3-Methansulfonylaminobenzoylchlorid,

15 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methansulfonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 174°;

mit 4-Methoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

20 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 234°;

mit 4-Ethoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

25 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 221°;

mit 4-Acetylaminobenzoylchlorid,

30 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-acetylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 244°.

Beispiel 11:

Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

5

mit 4-Acetylamino-benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-4-acetylamino-benzoyl-4-carboxamid, F. >266°;

10

mit 4-Isopropylcarbonylamino-benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-4-isopropylcarbonylamino-benzoyl-4-carboxamid, F. >260°;

15

mit 4-Methoxycarbonylamino-benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-4-methoxycarbonylamino-benzoyl-4-carboxamid, F. 275°;

20

mit 4-Ethoxycarbonylamino-benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-4-ethoxycarbonylamino-benzoyl-4-carboxamid, F. 246°;

25

mit 4-Methansulfonylamino-benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl-4-methansulfonylamino-benzoyl-4-carboxamid, F. >260°.

30

Beispiel 12:

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

35

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 145°;

mit 3-Propoxybenzoylchlorid,

5 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-propoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 112°;

mit 3-Butoxybenzoylchlorid,

10 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 120°;

mit 3-Hexyloxybenzoylchlorid,

15 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 151°;

mit 3-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 141°.

20 Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

25 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

30 Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

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

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

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

Beispiel G: Kapseln

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

Beispiel H: Ampullen

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

Beispiel I: Inhalations-Spray

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

10

15

20

25

30

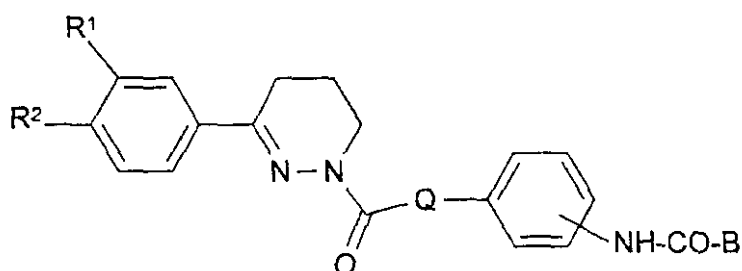
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

B einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R^3 substituierten Phenylring,

Q fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

20

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander $-OR^4$, $-SR^4$, $-SO-R^4$, $-SO_2-R^4$ oder Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch $-O-CH_2-O-$,

25

R^3 R^4 , Hal, OH, OR^4 , OPh, NO_2 , NHR^4 , $N(R^4)_2$, $NHCO-R^4$, $NHSO_2-R^4$ oder $NHCOOR^4$,

R^4 A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 5-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

30

A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I

35

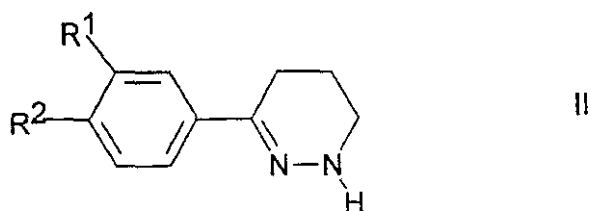
bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

- (a) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid;
 (b) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid;
 (c) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid;
 (d) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid.

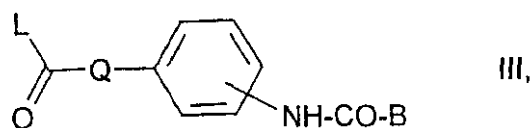
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

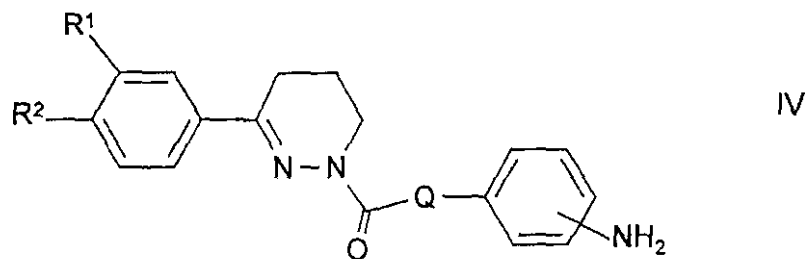
B und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

R^1 , R^2 und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

B-CO-L

V

worin

B die angegebene Bedeutung hat, und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

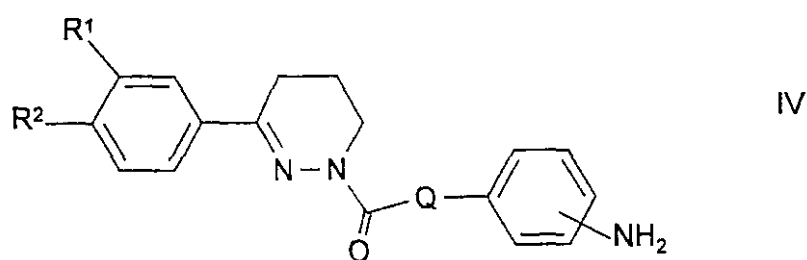
4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

R^1 , R^2 und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

B-CO-L

V

worin

B die angegebene Bedeutung hat, und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase IV-Hemmer.
- 5 6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.
- 10 7. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine
15 geeignete Dosierungsform bringt.
8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis,
20 Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis,
25 Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen
30 Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie,
35 Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate bei der Bekämpfung von Krankheiten.

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D237/04 C07D405/04 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 32 549 A (MERCK) 19 February 1998 (1998-02-19) cited in the application page 1 - page 12	1,3-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 1999

Date of mailing of the international search report

03/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03151

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19632549 A	19-02-1998	AU 4013397 A	06-03-1998
		CZ 9900493 A	12-05-1999
		WO 9806704 A	19-02-1998
		EP 0922036 A	16-06-1999
		NO 990676 A	12-02-1999

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D237/04

C07D405/04 A61K 31/50

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99807418.7

1HC 001993
C 003419

[43] 公开日 2001 年 7 月 25 日

[11] 公开号 CN 1305465A

[22] 申请日 1999.5.7 [21] 申请号 99807418.7

[30] 优先权

[32] 1998.6.16 [33] DE [31] 19826841.6

[86] 国际申请 PCT/EP99/03151 1999.5.7

[87] 国际公布 WO99/65880 德 1999.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.15

[71] 申请人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 R·乔纳斯 M·沃尔夫

F·W·克卢克森

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

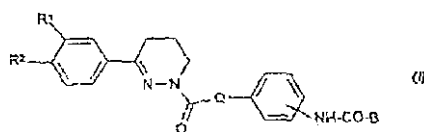
代理人 杜京英

权利要求书 4 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 芳基链烷酰基吡嗪化合物

[57] 摘要

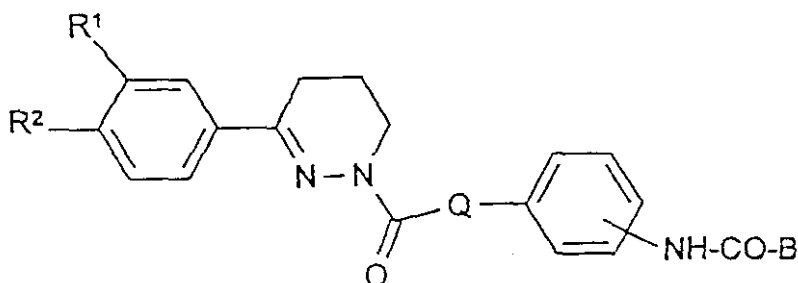
本发明涉及式 I 的芳基链烷酰基吡嗪衍生物及其生理可接受的盐和溶剂化物,其中, R¹、R²、Q 和 B 具有权利要求 1 中所述的含义。所述化合物可以抑制磷酸二酯酶 - IV 并可用于治疗过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、牛皮癣和其它皮肤疾病、炎症疾病、自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、多发性硬化、节段性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆力障碍、动脉粥样硬化和 AIDS。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物及其生理可接受的盐和溶剂化物,



其中

B 是未取代的或被 R^3 单取代或多取代的苯基环,

Q 不存在或是含有 1-4 个碳原子的亚烷基,

R^1 、 R^2 彼此独立地是 $-OR^4$ 、 $-S-R^4$ 、 $-SO-R^4$ 、 $-SO_2-R^4$ 或 Hal,

R^1 和 R^2 合在一起还可以是 $-O-CH_2-O-$,

R^3 是 R^4 、Hal、OH、 OR^4 、OPh、 NO_2 、 NHR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $NHCO-R^4$ 、 $NHSO_2-R^4$ 或 $NHCOOR^4$,

R^4 是 A、含有 3-7 个碳原子的环烷基、含有 5-10 个碳原子的亚烷基环烷基或含有 2-8 个碳原子的链烯基,

A 是含有 1-10 个碳原子的烷基, 该烷基可以被 1-5 个 F 和/或 Cl 原子取代, 和

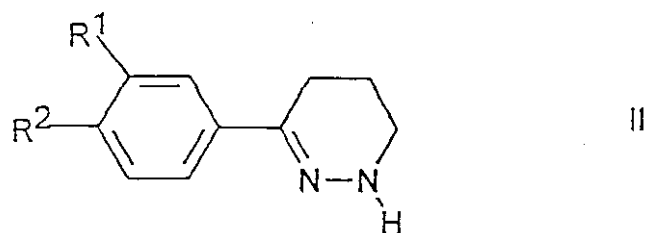
Hal 是 F、Cl、Br 或 I.

2. 权利要求 1 的式 I 化合物, 所述化合物是:

- (a) N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-氯苯甲酰基-3-羧酰胺;
- (b) N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-戊氧基苯甲酰基-3-羧酰胺;
- (c) N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰基-3-羧酰胺;

(d) N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-氯苯甲酰基-3-羧酰胺。

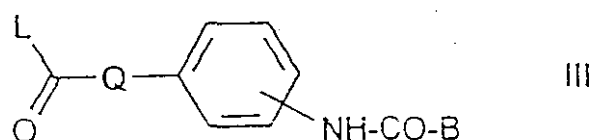
3. 权利要求 1 所述的式 I 化合物及其盐的制备方法, 其特征在于, 将式 II 化合物



其中

R^1 和 R^2 具有上述含义,

与式 III 的化合物反应,



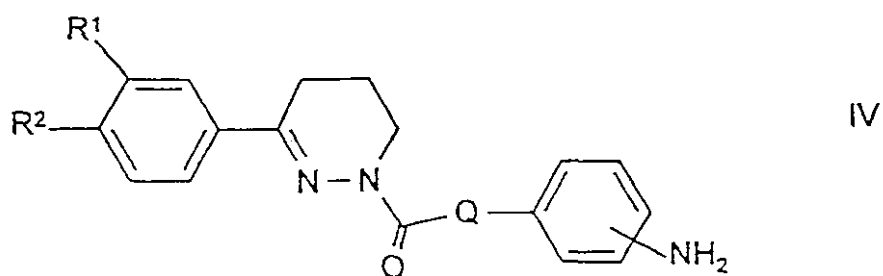
其中

B 和 Q 具有上述含义,

L 是 Cl、Br、OH 或活泼的酯化了的 OH 基团,

或者,

将式 IV 的化合物



其中

R^1 、 R^2 和Q具有上述含义，与式V的化合物反应，



其中

B具有上述含义，

L是Cl、Br、OH或活泼的酯化了的OH基团，

和/或将碱性的式I化合物通过用酸处理转变成该化合物的盐。

4. 权利要求1所述的式I化合物及其生理可接受的盐和溶剂化物用作药物。

5. 权利要求1所述的式I化合物及其生理可接受的盐和溶剂化物用作磷酸二酯酶IV抑制剂。

6. 药物制剂，其特征在于所述药物制剂含有至少一种权利要求1所述的式I化合物和/或一种其生理可接受的盐和/或一种其溶剂化物。

7. 药物制剂的生产方法，其特征在于，将权利要求1所述的式I化合物和/或一种其生理可接受的盐和/或一种其溶剂化物与至少一种固体、液体和/或半液体的赋形剂或辅料一起制成适宜的剂量形式。

8. 权利要求1所述的式I化合物及其生理可接受的盐和溶剂化物用于控制过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、牛皮癣和其它皮肤疾病、炎性疾病、自身免疫疾病，例如类风湿性关节炎、多发性硬化、节段性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和AIDS。

9. 权利要求1所述的式I化合物和/或其生理可接受的盐或溶剂化物

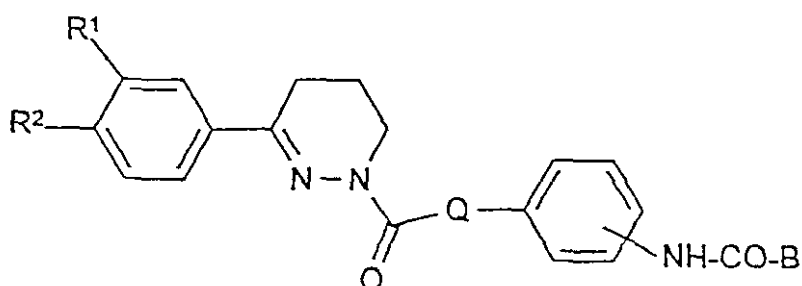
在生产用于控制哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、牛皮癣和其它皮肤疾病、炎性疾病、自身免疫疾病,例如类风湿性关节炎、多发性硬化、节段性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和 AIDS 的药物中的用途。

10. 权利要求 1 所述的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在控制疾病中的用途。

说明书

芳基链烷酰基吡嗪化合物

本发明涉及式 I 的芳基链烷酰基吡嗪衍生物及其生理可接受的盐和溶剂化物，



其中

B 是未取代的或被 R³ 单取代或多取代的苯基环，

Q 不存在或是含有 1-4 个碳原子的亚烷基，

R¹、R² 彼此独立地是 -OR⁴、-S-R⁴、-SO-R⁴、-SO₂-R⁴ 或 Hal，

R¹ 和 R² 合在一起还可以是 -O-CH₂-O-，

R³ 是 R⁴、Hal、OH、OR⁴、OPh、NO₂、NHR⁴、N(R⁴)₂、NHCOR⁴、NHSO₂R⁴ 或 NHCOOR⁴，

R⁴ 是 A、含有 3-7 个碳原子的环烷基、含有 5-10 个碳原子的亚烷基环烷基或含有 2-8 个碳原子的链烯基，

A 是含有 1-10 个碳原子的烷基，该烷基可以被 1-5 个 F 和/或 Cl 原子取代，以及

Hal 是 F、Cl、Br 或 I。

在例如《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 38, 4878(1995)中记载了用作孕酮受体配体的 1-苯甲酰基四氢吡嗪化合物。

在 DE 196 32 549 A1 中也公开了类似的化合物。

本发明的目的是寻找具有有价值的特性的新化合物，特别是那些可用于生产药物的化合物。

现已发现，式 I 的化合物及其盐和溶剂化物具有非常有价值的药理学特性和良好的耐受性。

具体地讲，它们显示出对磷酸二酯酶 IV 的选择性抑制作用，该抑制作用伴随着细胞内 cAMP 的增加 (N. Sommer 等,《天然药物》(Nature Medicine), 1, 244-248(1995))。

对 PDE IV 的抑制作用可以按照，例如 C.W. Davis,《生物化学和生物物理学学报》(Biochim.Biophys. Acta) 797, 354-362(1984) 中描述的类似方法证实。

本发明的化合物可用于治疗哮喘病。PDE IV 抑制剂的抗哮喘作用记载于，例如 T.J. Torphy 等,《胸》(Thorax), 46, 512-523(1991), 并且可以通过例如 T. Olsson,《过敏学学报》(Acta allergologica) 26, 438-447(1971) 中描述的方法测定。

由于 cAMP 可以抑制破骨细胞并刺激成骨细胞 (S. Kasugai 等, M 681 和 K. Miyamoto, M 682, 美国骨和矿物研究协会第 18 届年会摘要, 1996), 因此本发明的化合物可用于治疗骨质疏松。

此外，该化合物还显示出对 TNF(肿瘤坏死因子)产生的拮抗作用，因此可用于治疗过敏和炎症性疾病、自身免疫疾病，例如类风湿性关节炎、多发性硬化、节段性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、移植物排斥反应、恶病质和脓毒症。

本发明物质的抗炎作用及其治疗例如自身免疫疾病如多发性硬化或类风湿性关节炎的效果可以按照类似于 N. Sommer 等,《天然药物》(Nature Medicine) 1, 244-248 (1995) 或 L. Sekut 等,《临床实验免疫学》(Clin. Exp. Immunol.) 100, 126-132(1995) 的方法测定。

该化合物可用于治疗恶病质。抗恶病质作用可以在 THF 依赖型恶病质模型中测试 (P. Costelli 等,《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.) 95, 2367 页等. (1995); J.M. Argiles 等,《药物研究评论》(Med. Res. Rev.) 17, 477 页等(1997))。

PDE IV 抑制剂还可抑制肿瘤细胞的生长，因此可用于治疗肿瘤 (D.

Marko 等,《细胞生物化学和生物物理学》(Cell Biochem. Biophys.) 28, 75 页等. (1998)). PDE IV 抑制剂在肿瘤治疗中的作用记载于, 例如 W095 35281、W0 95 17399 或 W0 96 00215.

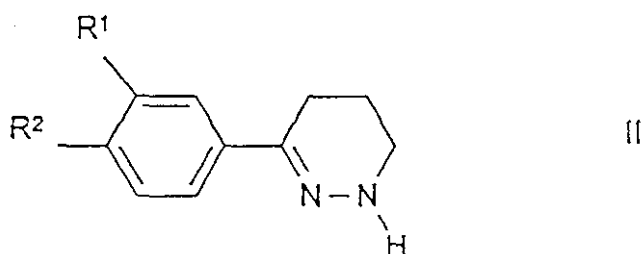
PDE IV 抑制剂可以在脓毒症的模型中降低死亡率, 因此可用于治疗脓毒症(W. Fischer 等,《生化药理学》(Biochem. Pharmacol.) 45, 2399 页等. (1993)).

此外, 它们还可用于治疗记忆障碍、动脉粥样硬化、特应性皮炎和 AIDS.

PDE IV 抑制剂在治疗哮喘、炎性疾病、糖尿病、特应性皮炎、牛皮癣、AIDS、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移中的作用记载于, 例如 EP 779291.

式 I 化合物可以在人类和兽医学中用作药物活性化合物。它们还可用作制备其它药物活性化合物的中间体。

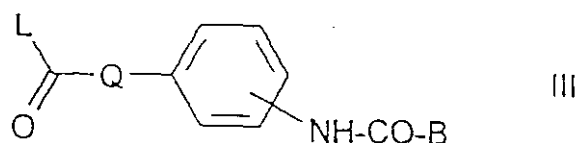
因此, 本发明涉及式 I 化合物以及权利要求 1 所述的式 I 化合物及其盐和溶剂化物的制备方法, 其特征在于, 将式 II 化合物



其中

R^1 和 R^2 具有上述含义,

与式 III 的化合物反应,



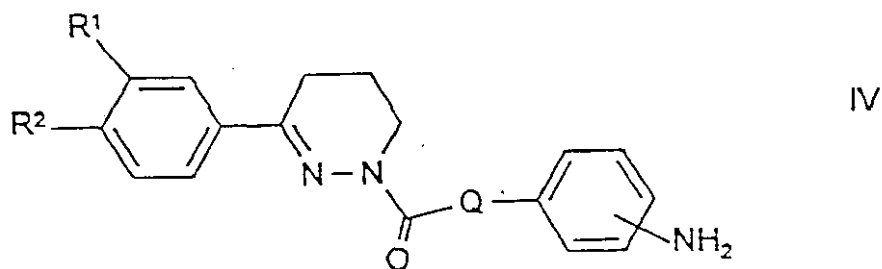
其中

B 和 Q 具有上述含义,

L 是 Cl、Br、OH 或活泼的酯化了的 OH 基团,

或者,

将式 IV 的化合物



其中

R^1 、 R^2 和 Q 具有上述含义, 与式 V 的化合物反应,



其中

B 具有上述含义, 以及

L 是 Cl、Br、OH 或活泼的酯化了的 OH 基团,

和/或将碱性的式 I 化合物通过用酸处理转变成该化合物的盐。

式 I 化合物的溶剂化物是指惰性溶剂分子与式 I 化合物的加合物, 所述溶剂化物的形成是由于它们之间的相互吸引力的结果。溶剂化物是, 例如一或二水合物或醇化物。

上下文中若无另外说明, 基团 R^1 、 R^2 、B、Q 和 L 具有式 I、II、III、IV 和 V 中给出的含义。

A 优选是烷基, 并且优选烷基被 1 至 5 个氟和/或氯原子所取代。

上式中, 烷基优选是含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子、优选 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的非支链烷基, 优选是甲基、乙基、三氟甲基、五氟乙基或丙基, 此外还优选异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 以及正戊基、新戊基、异戊基或正己基; 特别优选甲基、乙基、三氟甲基、丙基、异丙基、丁基、正戊基、正己基或正癸基。

环烷基优选含有 3-7 个碳原子, 优选环丙基或环丁基, 此外还优

选环戊基或环己基，以及环庚基；特别优选环戊基。

链烯基优选烯丙基、2-或3-丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基；此外还优选4-戊烯基、异戊烯基或5-己烯基。

亚烷基优选是直链的，优选亚甲基或亚乙基，此外还优选亚丙基或亚丁基。

亚烷基环烷基优选含有5-10个碳原子，优选亚甲基环丙基、亚甲基环丁基、此外还优选亚甲基环戊基、亚甲基环己基或亚甲基环庚基，以及还优选亚乙基环丙基、亚乙基环丁基、亚乙基环戊基、亚乙基环己基或亚乙基环庚基、亚丙基环戊基、亚丙基环己基、亚丁基环戊基或亚丁基环己基。

Hal 优选是F、Cl或Br，此外还优选I。

基团 R^1 和 R^2 可以相同或不同并且位于苯基环的3-或4-位。它们彼此独立地是，例如羟基、 $-S-CH_3$ 、 $-SO-CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、F、Cl、Br或I，或合在一起是亚甲二氧基。但是，优选它们分别是甲氧基、乙氧基、丙氧基、环戊氧基，或是氟-、二氟-或三氟甲氧基，或1-氟-、2-氟-、1,2-二氟-、2,2-二氟-、1,2,2-三氟-或2,2,2-三氟乙氧基。

基团 R^1 特别优选甲氧基、乙氧基、环戊氧基或异丙氧基。

基团 R^2 特别优选甲氧基或乙氧基。

R^3 优选是 R^4 、F、Cl、Br或I、羟基、O烷基、OPh、 NO_2 、烷基氨基、环烷基氨基、二烷基氨基、烷基环烷基氨基、NHCO烷基、NHCO环烷基、 $NHSO_2$ 烷基、 $NHSO_2$ 环烷基、 $NHCOO$ 烷基或NHCO环烷基，其中，烷基和环烷基可以具有上述的含义。特别优选 R^3 是 NO_2 、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基或癸氧基、Cl或F、 $NCOOCH_3$ 、 $NCOOC_2H_5$ 、 NSO_2CH_3 、 $NCOCH_3$ 或 $NCOCH(CH_3)_2$ 。基团 R^3 特别优选位于苯基环的3-或4-位。

R^4 优选是具有上述含义的烷基、环烷基、链烯基或亚烷基环烷基；特别优选烷基或环烷基。

基团B优选是未取代的苯基环或被 R^3 单取代或多取代的苯基环，其中 R^3 具有上述的含义。B还优选是苯基、邻-、间-或对-甲基苯基、

邻-、间-或对-乙基苯基、邻-、间-或对-丙基苯基、邻-、间-或对-异丙基苯基、邻-、间-或对-叔丁基苯基、邻-、间-或对-N,N-二甲基氨基苯基、邻-、间-或对-硝基苯基、邻-、间-或对-羟基苯基、邻-、间-或对-甲氧基苯基、邻-、间-或对-乙氧基苯基、邻-、间-或对-异丙氧基苯基、邻-、间-或对-丁氧基苯基、邻-、间-或对-戊氧基苯基、邻-、间-或对-己氧基苯基、邻-、间-或对-癸氧基苯基、邻-、间-或对-三氟甲基苯基、邻-、间-或对-氟苯基、邻-、间-或对-氯苯基、邻-、间-或对-溴苯基、邻-、间-或对-乙酰氨基苯基、邻-、间-或对-异丙基羰基氨基苯基、邻-、间-或对-甲磺酰基氨基苯基、邻-、间-或对-乙磺酰基氨基苯基、邻-、间-或对-甲氧羰基氨基苯基、邻-、间-或对-乙氧羰基氨基苯基，此外还优选 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二甲基苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二羟基苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二氟苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二氯苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二甲氧基苯基。

基团 Q 优选不存在或是具有上述优选含义的亚烷基。特别优选 Q 不存在。

在本发明中，当基团出现多次时，这些基团均可以相同或不同，即它们是彼此独立的。

因此，本发明尤其涉及那些至少有一个所述基团具有以上给出的优选含义之一的式 I 化合物。某些优选的化合物组可以用下式 Ia 至 Ic 表达，它们与式 I 相对应并且其中未详细指明的基团具有式 I 中给出的含义，但是，其中，

在 Ia 中， R^1 和 R^2 彼此独立地是 OA，

Q 不存在，并且

B 是未取代的或被 R^3 取代的苯基环，

在 Ib 中， R^1 和 R^2 彼此独立地是 OA，

Q 是亚甲基，并且

B 是未取代的或被 R^3 取代的苯基环，

在 Ic 中, R^1 和 R^2 合在一起是 $-O-CH_2-O-$,

Q 不存在, 并且

B 是未取代的或被 R^3 取代的苯基环。

式 I 化合物及其制备用的原料可以通过已知的方法制备, 例如文献(例如, Houben-Weyl, 《有机化学方法》[Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中描述的方法, 即, 在已知的适于上述反应的反应条件下制备。在该情况下, 还可以使用本身已知的其它方法, 但在此就不详细描述了。

在式 II 至 IV 的化合物中, R^1 和 R^2 具有上述的含义, 特别是所给出的优选的含义。

在式 III 和 IV 的化合物中, Q 不存在或优选是亚甲基或亚乙基, 此外还优选亚丙基或亚丁基。

在式 III 和 IV 的化合物中, B 具有所给出的优选的含义, 而 L 是 Cl、Br、OH 或活泼的酯化了的 OH 基团。

如果 L 是活泼的酯化了的 OH, 其优选是含有 1-6 个碳原子的烷基磺酰氧基(优选甲基磺酰氧基)或含有 6-10 个碳原子的芳基磺酰氧基(优选苯基-或对-甲苯基磺酰氧基), 此外还优选 2-萘-磺酰氧基。

如需要, 还可将原料就地形成, 这样就可以不经分离而直接将其进行进一步的反应生成式 I 的化合物。

另一方面, 也可以分步地进行反应。

式 I 化合物优选通过将式 II 化合物与式 III 化合物反应得到。

有的式 II 和式 III 的原料是已知的。如果它们是未知的, 可以通过已知的方法制备。

具体地讲, 式 II 化合物与式 III 化合物的反应在存在或不存在惰性溶剂的条件下、约 -20 至约 150°C 、优选 20 至 100°C 的温度下进行。

适宜的惰性溶剂是, 例如烃, 例如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯代烃, 例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇, 例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇; 醚, 例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二氧六环; 二醇醚, 例

如乙二醇一甲醚或一乙醚(甲基乙二醇或乙基乙二醇)、乙二醇二甲醚(diglyme); 酮, 例如丙酮或丁酮; 酰胺, 例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF); 腈, 例如乙腈; 亚砷, 例如二甲亚砷(DMSO); 硝基化合物, 例如硝基甲烷或硝基苯; 酯, 例如乙酸乙酯或上述溶剂的混合物。

式 I 化合物还可以通过将式 IV 化合物与式 V 化合物反应制得。

一般情况下, 式 IV 和 V 的原料化合物是已知的。式 IV 化合物在例如 DE 196 32 549 中有记载。如果它们是未知的, 则可以通过已知的方法制备。1-苯甲酰基四氢吡嗪的制备记载于, 例如《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 38, 4878(1995)。

在式 V 化合物中, 基团-CO-L 是预先活化了的羧酸, 优选酰卤。

式 IV 化合物与式 V 化合物的反应在与式 II 化合物和式 III 化合物的反应中描述的相同条件、即相同的反应时间、温度和溶剂下进行。

式 I 的碱可以用酸转变成相应的酸加成盐, 例如, 将等量的碱和酸在惰性溶剂例如乙醇中反应然后蒸发。适于该反应的酸是那些可以生成生理可接受盐的酸。为此, 可以使用无机酸, 例如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸、氨基磺酸, 以及有机酸、特别是脂肪族、脂环族、芳基脂肪族、芳香族或杂环一元或多元羧酸、磺酸或硫酸, 例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、萘磺酸或萘二磺酸、十二烷基硫酸。与生理不可接受的酸形成的盐, 例如苦味酸盐可用于式 I 化合物的分离和/或纯化。

另一方面, 如需要, 还可以用碱(例如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾)从盐中释放出式 I 的游离碱。

本发明还涉及式 I 化合物及其生理可接受的盐和溶剂化物用作药物。

本发明还涉及式 I 化合物及其生理可接受的盐和溶剂化物用作磷

酸二酯酶 IV 抑制剂。

本发明还涉及式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物用于生产药物制剂、特别是以非化学的方式生产药物制剂的用途。为此，可将它们与至少一种固体、液体和/或半液体的赋形剂或辅料一起，如需要，与一种或多种其它活性成分联合制成适宜的剂量形式。

本发明还涉及含有至少一种式 I 化合物和/或一种其生理可接受的盐和/或溶剂化物的药物制剂。

这些制剂可在人类或兽用药中用作药物。适宜的赋形剂是适于肠道(例如口服)或胃肠外给药或局部应用并且不与该新化合物反应的有机或无机物，例如水、植物油、苧醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物例如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石和凡士林。具体地讲，片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、糖浆、汁剂、滴剂用于口服给药；栓剂用于直肠给药；溶液剂、优选油溶液或水溶液、以及混悬液、乳液或植入物用于胃肠外给药；软膏、霜剂或粉末用于局部给药。还可将该新化合物进行冷冻干燥并将得到的冻干物用于例如注射制剂的生产。所述制剂可以是无菌的和/或可以含有辅剂，例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、矫味剂和/或一种或多种其它的活性化合物，例如一种或多种维生素。

式 I 化合物及其生理可接受的盐和溶剂化物可用于控制其中增加 cAMP (环一磷酸腺苷) 水平可以抑制或预防炎症和引起肌肉松弛的疾病。本发明的 PDE IV 抑制剂尤其可用于治疗过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、牛皮癣和其它皮肤疾病、炎症性疾病、自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、多发性硬化、节段性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和 AIDS。

在这一点上，通常优选将本发明的物质以相当于 1 至 500mg 化合物环戊苯吡酮的剂量给药，特别是以 5 至 100mg/剂量单位给药。每日剂量优选为约 0.02 至 10mg/kg 体重。但是，用于各患者的具体剂量

取决于各种因素，例如所用具体化合物的效力、患者的年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间和给药途径、排泄速率、药物联用以及所治疗的具体疾病的严重程度。优选口服给药。

本文中，所有温度均用℃表示。在以下实施例中，“常规后处理”是指，在需要时，加入水，并且在需要时，根据最终产物的结构将混合物的 pH 调至 2 至 10，然后用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，分出有机相，用硫酸钠干燥然后蒸发，残余物通过硅胶色谱和/或结晶进行纯化。

实施例 1

将 1.1g 1-(3-氨基苯甲酰基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪 (m. p. 180℃) [可通过将 1-(3-硝基苯甲酰基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪 (m. p. 173℃) 在 150ml 四氢呋喃中于 3.5g 阮内镍 (Raney nickel) 的存在下室温催化氢化制得] 和 0.6ml 吡啶的 50ml 乙腈溶液用 0.5g 4-氯苯甲酰氯处理并搅拌 2 小时。蒸除溶剂并将残余物以常规方式进行后处理。重结晶后得到 N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基) 苯基)-4-氯苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 236℃。

以下化合物通过将 1-(3-氨基苯甲酰基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪按照类似的方式与所述原料反应制得：

与 3-硝基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基) 苯基)-3-硝基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 160℃；

与 4-硝基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基) 苯基)-4-硝基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 255℃；

与 4-甲氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 206℃;

与 4-甲基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 219℃;

与 苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 203℃;

与 3,4-二氯苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3,4-二氯苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 177℃;

与 4-三氟甲基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-三氟甲基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 207℃;

与 3-氯苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-氯苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 121℃;

与 4-氟苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-氟苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 236℃;

与 4-丁氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-丁氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 123℃;

与 4-戊氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-戊氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 145℃;

与 4-乙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 174℃;

与 3,4-二甲氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3,4-二甲氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 160℃;

与 3-甲基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-甲基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 115℃;

与 3-甲氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 161℃。

实施例 2

将 1.1g 1-(4-氨基苯甲酰基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪 (m. p. 150℃) [可通过将 1-(4-硝基苯甲酰基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪 (m. p. 159℃) 在 150ml 四氢呋喃中于 3.5g 阮内镍的存在下室温催化氢化制得] 和 0.6ml 吡啶的 50ml 乙腈溶液用 0.5g 4-硝基苯甲酰氯处理并搅拌 2 小时。除去溶

剂并将残余物以常规方式进行后处理。重结晶后得到 N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-硝基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 233℃。

以下化合物通过将 1-(4-氨基苯甲酰基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪按照类似的方式与所述原料反应制得:

与 4-甲氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 201℃;

与 4-氟苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-氟苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 193℃;

与苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 186℃;

与 4-氯苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-氯苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 200℃;

与 3-硝基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-硝基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 233℃。

实施例 3:

将 4.70g 3-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪的 150ml THE 悬浮液用 2.24g 叔丁醇钾处理并搅拌 30 分钟。加入 5.44g 3-苯

甲酰基氨基苯甲酰氯并将混合物室温搅拌 10 小时。蒸除溶剂并将残余物以常规方式后处理。得到 N-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基-3-苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 196℃。

以下化合物通过将 3-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪按照类似的方式与所述原料反应制得:

与 3-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3,4-二甲氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 183℃,

与 3-(3-甲基苯甲酰基)氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-甲基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 171℃,

与 3-(3-氯苯甲酰基)氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-氯苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 172℃,

与 3-(4-甲氧基苯甲酰基)氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 203℃。

实施例 4:

按照与实施例 2 类似的方法, 将 1-(4-氨基苯甲酰基)-3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪与所述原料反应制得如下化合物:

与 4-丁氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)

基)苯基)-4-丁氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 161℃;

与 4-乙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羧基)苯基)-4-乙氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 171℃;

与苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羧基)苯基)-苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 220℃;

与 3-甲基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羧基)苯基)-3-甲基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 196℃;

与 4-环戊氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羧基)苯基)-4-环戊氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 163℃;

与 4-异丙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羧基)苯基)-4-异丙氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 183℃;

与 4-丙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羧基)苯基)-4-丙氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 171℃。

实施例 5:

按照与实施例 1 类似的方法, 将 1-(3-氨基苯甲酰基)-3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪与所述原料反应制得如下化

合物:

与 3-甲基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-甲基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 144℃;

与 4-甲氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 194℃;

与 4-苯基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-苯基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 140℃.

实施例 6:

按照与实施例 1 类似的方法, 将 1-(3-氨基苯甲酰基)-3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪与所述原料反应制得如下化合物:

与 4-氯苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-氯苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 152℃;

与 3-硝基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-硝基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 105℃;

与 4-丁氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯

基)-4-丁氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 103℃;

与 4-乙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 181℃。

实施例 7:

按照与实施例 2 类似的方法, 将 1-(4-氨基苯甲酰基)-3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪与所述原料反应制得如下化合物:

与 4-氯苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-氯苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 195℃;

与 3-硝基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-硝基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 218℃;

与 4-丁氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-丁氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 103℃;

与 4-乙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 176℃;

与 4-甲氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯

基)-4-甲氧基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 192℃.

实施例 8:

按照与实施例 1 类似的方法, 将 1-(3-氨基苯甲酰基)-3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪与所述原料反应制得如下化合物:

与 4-乙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 160℃;

与 4-丁氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-丁氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 160℃;

与 4-甲氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 161℃;

与 4-异丙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-异丙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 168℃;

与 3-硝基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-硝基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 194℃.

实施例 9:

按照与实施例 1 类似的方法, 将 1-(3-氨基苯甲酰基)-3-(3, 4-

二甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪与所述原料反应制得如下化合物:

与 4-乙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3, 4-二甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 176℃;

与 4-丁氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3, 4-二甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-丁氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 143℃;

与 4-戊氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3, 4-二甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-戊氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 140℃;

与 3-丙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3, 4-二甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-丙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 153℃;

与 4-己氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3, 4-二甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-己氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 162℃;

与 4-癸氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3, 4-二甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-癸氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 130℃.

实施例 10:

按照与实施例 1 类似的方法, 将 1-(3-氨基苯甲酰基)-3-(3-乙氧

基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪与上述原料反应制得如下化合物:

与 4-异丙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-异丙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 108℃;

与 3-乙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-乙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 142℃;

与 3-丁氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-丁氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 144℃;

与 3-己氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-己氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 137℃;

与 4-癸氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-癸氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 123℃;

与 3-甲氧羰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-甲氧羰基氨基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 193℃;

与 3-乙氧羰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-1-基羰基)

苯基)-3-乙氧羰基氨基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 221℃;

与 3-甲磺酰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢哒嗪-1-基羰基)苯基)-3-甲磺酰基氨基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 174℃;

与 4-甲氧羰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢哒嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲氧羰基氨基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 234℃;

与 4-乙氧羰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢哒嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙氧羰基氨基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 221℃;

与 4-乙酰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢哒嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙酰基氨基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 244℃.

实施例 11:

按照与实施例 2 类似的方法, 将 1-(4-氨基苯甲酰基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢哒嗪与所述原料反应制得如下化合物:

与 4-乙酰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢哒嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙酰基氨基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. >266℃;

与 4-异丙基羰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢哒嗪-1-基羰基)

苯基)-4-异丙基羰基氨基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. >260℃;

与 4-甲氧羰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲氧羰基氨基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 275℃;

与 4-乙氧羰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-乙氧羰基氨基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. 246℃;

与 4-甲磺酰基氨基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-甲磺酰基氨基苯甲酰基-4-羧酰胺, m. p. >260℃.

实施例 12:

按照与实施例 1 类似的方法, 将 1-(3-氨基苯甲酰基)-3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪与上述原料反应制得如下化合物:

与 4-戊氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-4-戊氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 145℃;

与 3-丙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-丙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 112℃;

与 3-丁氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯

基)-3-丁氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 120℃;

与 3-己氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-己氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 151℃;

与 3-乙氧基苯甲酰氯反应得到

N-(3-(3,4-二乙氧基苯基)-1,4,5,6-四氢吡嗪-1-基羰基)苯基)-3-乙氧基苯甲酰基-3-羧酰胺, m. p. 141℃。

以下实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射药瓶

将 100g 式 I 的活性化合物和 5g 磷酸氢二钠在 3 升双蒸水中的溶液用 2N 盐酸调至 pH 6.5, 无菌过滤, 分装到注射药瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥然后无菌密封。每个注射药瓶含有 5mg 活性化合物。

实施例 B: 栓剂

将 20g 式 I 的活性化合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物熔化, 倒入模具中然后冷却。每个栓剂含有 20mg 活性化合物。

实施例 C: 溶液剂

制备 1g 式 I 的活性化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 氯苄烷铵在 940ml 双蒸水中的溶液。将其调至 pH 6.8, 制成 1 升然后通过辐射灭菌。该溶液可以以滴眼液的形式使用。

实施例 D: 软膏

将 500mg 式 I 的活性化合物与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E: 片剂

将 1kg 式 I 的活性化合物、4kg 乳糖、1.2kg 土豆淀粉、0.2kg 滑石和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物以常规的方式压片得到片剂，每片含有 10mg 活性化合物。

实施例 F: 包衣片剂

按照与实施例 E 类似的方法压制片剂，然后将其以常规方式用含有蔗糖、土豆淀粉、滑石、黄蓍胶和着色剂的包衣剂包衣。

实施例 G: 胶囊

将 2kg 式 I 的活性化合物以常规方式分装到硬明胶胶囊中使得每粒胶囊含有 20mg 活性化合物。

实施例 H: 安瓿

将 1kg 式 I 的活性化合物的 60 升双蒸水溶液无菌过滤，分装到安瓿中，在无菌条件下冷冻干燥然后无菌密封。每个安瓿含有 10mg 活性化合物。

实施例 I: 吸入喷雾剂

将 14g 式 I 的活性化合物溶于 10 升等渗氯化钠溶液，然后将该溶液分装到市售的带有泵装置的喷雾容器内。可将溶液喷雾到口腔或鼻内。每次喷射(约 0.1ml)相当于约 0.14mg 的剂量。