



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 23 863 T2 2004.04.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 946 541 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 23 863.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB97/03047**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 911 344.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/020007**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.11.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.10.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.04.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/04**

**A61K 31/47, C07D 413/04, C07D 417/04,
C07D 487/04, C07D 498/04, C07D 513/04,
C07D 473/00, A61K 31/495**

(30) Unionspriorität:

9623163	06.11.1996	GB
9714298	07.07.1997	GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Darwin Discovery Ltd., Slough, Berkshire, GB

(72) Erfinder:

**DYKE, Joan., Hazel, Cambridge CB4 4WE, GB;
MONTANA, Gary., John, Cambridge CB4 4WE, GB**

(74) Vertreter:

**Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80803
München**

(54) Bezeichnung: **CHINOLINE UND DEREN THERAPEUTISCHE VERWENDUNG**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Chinolinverbindungen und deren Formulierung und die Verwendung als Pharmazeutika.

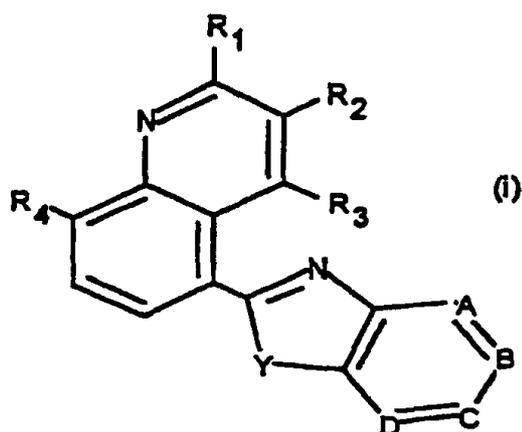
Hintergrund der Erfindung

[0002] EP-A-0498722 beschreibt allgemein Chinoline mit Amid- und Alkoxysubstituenten. US-A-5340811 offenbart Chinolin-5-sulfonamide als Bronchodilatoren für die Behandlung von Asthma. US-A-4910193 offenbart Chinoline für die Behandlung von durch Serotonin induzierten Magen-Darm-Störungen. US-A-4867301 offenbart allgemein Chinolin-5-sulfonamide als Antiallergika, z. B. für die Behandlung von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. JP-A-2/184673 offenbart auch Chinolin-5-sulfonamide.

[0003] WO-A-9412461 offenbart Catecholdiether als selektive Phosphodiesterase (PDE) IV-Inhibitoren. Die Wirkungsweisen von Phosphodiesterasen und auch von Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) und der therapeutische Nutzen von Inhibitoren hierfür werden in WO-A-9720833 und PCT/GB97/01359-60 beschrieben, deren Inhalt hier durch Bezugnahme aufgenommen wird. Die beiden PCT-Anmeldungen offenbaren Chinolinderivate.

Zusammenfassung der Erfindung

[0004] Die Erfindung liefert neue Verbindungen mit therapeutischem Nutzen, insbesondere für die Behandlung von Krankheitszuständen, die mit Proteinen assoziiert sind, die die Zellaktivität vermitteln, z. B. durch Inhibierung von TNF und/oder PDE IV. Nach der Erfindung besitzen die Verbindungen die Formel (i):



worin A, B, C und D gleich oder verschieden sind und jeweils N, NO oder CR₅ sind, mit der Maßgabe, dass nicht mehr als zwei N oder NO sind;

Y NR₇, O oder S ist;

R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils H, Alkyl oder CF₃ darstellen;

R₄ Thioalkyl oder C₁₋₆-Alkoxy oder Cycloalkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogenen, darstellt;

R₅ H, Halogen, Alkyl, CF₃, Hydroxy, OR₁₀, COR₁₁, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₂R₁₃, NR₉R₁₀, CN, CO₂R₁₀, CONR₁₂R₁₃, NHSO₂CF₃ oder Tetrazolyl ist;

R₇ H oder C₁₋₆-Alkyl ist;

R₉ H, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder Heterocyclosulfonyl ist;

R₁₀, R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind und jeweils H oder R₁₁ sind oder NR₁₂R₁₃ einen heterocyclischen Ring (wie Morpholin oder Piperidin), gegebenenfalls substituiert mit R₁₄, darstellt;

R₁₁ Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl darstellt; und

R₁₄ Aryl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl ist;

und beinhalten pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0005] Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze sind pharmazeutisch verträgliche Basensalze und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze. Bestimmte Verbindungen, der Formel (i), die eine saure Gruppe enthalten, bilden Basensalze. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Basensalze umfassen Metallsalze, z. B. Alkalimetallsalze, beispielsweise Natriumsalze, oder organische Aminsalze, z. B. die mit Ethylendiamin gebildet.

[0006] Bestimmte Verbindungen der Formel (i), welche eine Aminogruppe enthalten, bilden Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze umfassen pharmazeutisch verträgliche anorganische Salze, z. B. das Sulfat, Nitrat, Phosphat, Borat, Hydrochlorid und Hydrobromid, und pharmazeutisch verträgliche organische Säureadditionssalze, wie z. B. Acetat, Tartrat, Maleat, Citrat, Succinat, Benzoat, Ascorbat, Methansulfat, α -Ketoglutarat, α -Glycerophosphat und Glucose-1-phosphat. Die pharmazeutisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel (i) werden nach herkömmlichen Verfahren hergestellt.

[0007] Es wird für Fachleute verständlich sein, dass einige der Verbindungen der Formel (i) in mehr als einer tautomeren Form vorliegen können. Diese Erfindung umfasst alle tautomeren Formen.

[0008] Es wird auch verständlich sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome enthalten können. Die Anwesenheit eines oder mehrerer der Asymmetriezentren in einer Verbindung der Formel (i) kann zu Stereoisomeren führen und in jedem Fall soll die Erfindung sich auf alle solche Stereoisomere, einschließlich Enantiomeren und Diastereomeren und Mischungen, einschließlich racemischer Mischungen davon erstrecken.

[0009] Wenn hier gebraucht, schließt der Begriff Alkyl, ob allein gebraucht oder als Teil einer anderen Gruppe gebraucht, geradkettige und verzweigt-kettige Alkylgruppen ein, die bis zu 6 Atome enthalten. Cycloalkoxy bedeutet eine cyclische Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und Cycloalkoxy bedeutet eine Cycloalkyl-O-Gruppe. Alkoxy bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Aryl bedeutet eine aromatische, monocyclische oder multicyclische, carbocyclische Gruppe, die etwa 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält. Arylalkyl bedeutet eine Arylalkylgruppe, in der Aryl und Alkyl wie hier beschrieben sind. Heteroarylalkyl bedeutet eine Heteroarylalkylgruppe und Heterocycloalkyl bedeutet eine Heterocycloalkylgruppe. Alkylcarbonyl bedeutet eine Alkyl-CO-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Arylcarbonyl bedeutet eine Aryl-CO-Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Heteroarylcarbonyl bedeutet eine Heteroaryl-CO-Gruppe und Heterocyclocarbonyl bedeutet eine Heterocyclo-CO-Gruppe. Arylsulfonyl bedeutet eine Aryl-SO₂-Gruppe, in der die Arylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Heteroarylsulfonyl bedeutet eine Heteroaryl-SO₂-Gruppe und Heterocyclosulfonyl bedeutet eine Heterocyclo-SO₂-Gruppe. Alkoxy-carbonyl bedeutet eine Alkyl-CO-Gruppe, in der die Alkoxygruppe wie zuvor beschrieben ist. Alkylsulfonyl bedeutet eine Alkyl-SO₂-Gruppe, in der die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Heteroaryl bedeutet ein etwa 5- bis etwa 10-gliedriges, aromatisches, monocyclisches oder multicyclisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem, in dem eines oder mehrere der Atome in dem Ringsystem ein anderes Element als Kohlenstoff sind, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Heterocyclo bedeutet ein etwa 5- bis etwa 10-gliedriges, gesättigtes oder partiell gesättigtes, monocyclisches oder multicyclisches Kohlenwasserstoff-Ringsystem, in dem eines oder mehrere der Atome in dem Ringsystem ein anderes Element als Kohlenstoff sind, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0010] Verbindungen der Erfindung können hergestellt werden durch allgemein bekannte Verfahren aus Ausgangsmaterialien, die bekannt sind oder ohne weiteres durch den Fachleuten auf dem Gebiet bekannte Verfahren hergestellt werden können. Z. B. können in WO-A-9412461 und Biorganic & Med. Chem. Letters (1995) 5 (17): 1969 beschriebene Verfahren verwendet werden, wobei der Catecholkern durch ein geeignet substituiertes Chinolin substituiert wird. Der Chinolinkern kann wie in PCT/GB97/01359-60 beschrieben hergestellt werden. Es kann auch auf die in J. Indian Chem. Soc. LXIV: 42-45 (1987) angegebenen Verfahren und die nachstehenden Beispiele Bezug genommen werden. Zweckmäßige Modifizierungen sind den Fachleuten auf dem Gebiet ersichtlich.

[0011] Es versteht sich, dass funktionelle Gruppen, wie z. B. Amino-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen, welche beibehalten werden sollen, es erfordern könnten, in geschützten Formen vorzuliegen, bevor irgendeine Reaktion gestartet wird. In solchen Fällen kann die Entfernung der Schutzgruppe der letzte Schritt in einer speziellen Reaktion sein. Geeignete Schutzgruppen für eine solche Funktionalität werden für Fachleute offensichtlich sein. Hinsichtlich spezieller Details siehe Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, TW Greene. So umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (i), die eine Gruppe -OH enthalten, die Deblockierung (z. B. durch Hydrogenolyse oder Hydrolyse) einer Verbindung der Formel (i), welche eine entsprechende Gruppe -OP enthält, worin P eine geeignete Schutzgruppe (z. B. Benzyl) darstellt.

[0012] Eine Verbindung der Formel (i) kann auch durch Umwandlung von anderen Verbindungen der Formel (i) hergestellt werden. Eine Verbindung, in der R₃ eine Alkoholfunktion enthält, kann z. B. durch Reduktion einer Verbindung der Formel (i), in der R₃ eine Carbonylfunktion enthält, erhalten werden. Verbindungen, bei denen R₁-R₃ eine CO-Alkyl-, CO-Aryl-, CO-Heteroaryl-, CO-Alkylaryl-, CO-Alkylheteroaryl- oder CO-Alkylheterocyc-

logruppe enthalten, können aus Verbindungen, in denen R_1-R_3 eine CN-Gruppe enthält, durch Addition eines geeigneten organometallischen Reagenz (wie z. B. eines Grignard-Reagenz) hergestellt werden.

[0013] Als weiteres Beispiel können Verbindungen, in denen R_1-R_3 ein Oxim enthalten, aus Verbindungen, in denen R_1-R_3 eine Carbonylgruppe enthalten, hergestellt werden. Diese Umwandlung kann unter Verwendung geeigneter üblicher Bedingungen, die dem Fachmann geläufig sind, durchgeführt werden. Verbindungen der Formel (i), worin R_1-R_3 eine Carbonylgruppe enthalten, lassen sich unter Anwendung üblicher Bedingungen, die dem Fachmann geläufig sind (z. B. mit Natriumborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel), reduzieren, wodurch man Verbindungen erhält, in denen R_1-R_3 eine Alkoholgruppe enthalten. Verbindungen, bei denen R_1-R_3 Alkyl bedeuten, können durch Reduktion von Verbindungen, bei denen R_1-R_3 CO-Alkyl ist, unter Anwendung üblicher Bedingungen, die dem Fachmann geläufig sind (z. B. Hydrazinhydrat in Gegenwart einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel), hergestellt werden. Andere Umwandlungen können durchgeführt werden an Verbindungen der Formel (i), in denen R_1-R_3 eine Carbonylgruppe enthalten. Zu derartigen Umwandlungen gehören die reduktive Aminierung und Alkylierung, sie sind aber nicht darauf beschränkt. Die vorstehenden Umwandlungen können entweder am Syntheseende oder an einem geeigneten Zwischenprodukt durchgeführt werden.

[0014] Es versteht sich, dass, wenn ein bestimmtes Stereoisomer der Formel (i) benötigt wird, dieses durch herkömmliche Trenntechniken, wie z. B. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, erhalten werden kann, oder die hier beschriebenen synthetischen Verfahren unter Verwendung des geeigneten homochiralen Ausgangsmaterials durchgeführt werden können.

[0015] Die Erfindung beinhaltet die Vorbeugung vor und die Behandlung von durch TNF-vermittelte Krankheit oder Krankheitszustände, womit irgendwelche und alle Krankheitszustände gemeint sind, in denen TNF eine Rolle spielt, entweder durch Produktion von TNF selbst oder dadurch, dass TNF die Freisetzung eines anderen Cytokins, wie z. B., aber nicht beschränkt auf, IL-1 oder IL-6, verursacht. Ein Krankheitszustand, bei dem z. B. IL-1 eine Hauptkomponente ist und dessen Produktion oder Wirkung als Reaktion auf TNF angeregt oder ausgelöst wird, würde deshalb als ein durch TNF vermittelter Krankheitszustand betrachtet werden. Da TNF- β (auch als Lymphotoxin bekannt) eine enge strukturelle Homologie zu TNF- α (auch als Kachektin bekannt) aufweist und da jeder ähnliche biologische Reaktionen induziert und an denselben Zellrezeptor bindet, werden TNF- α und TNF- β beide durch Verbindungen der vorliegenden Erfindung inhibiert und werden hier somit zusammen als "TNF" bezeichnet, soweit nicht speziell anders angegeben.

[0016] PDE IV-Inhibitoren eignen sich zur Behandlung einer Vielfalt von allergischen Erkrankungen und entzündlichen Krankheiten, einschließlich: Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, atopischem Ekzem, Urtikaria, allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, Frühjahrskonjunktivitis, Augenentzündung, allergischer Reaktionen im Auge, eosinophilem Granulom, Psoriasis, Bechet-Krankheit, Erythematose, Nephritis mit Purpura anaphylacta, Gelenkentzündung, Arthritis, rheumatoider Arthritis und anderer arthritischer Zustände wie rheumatischer Spondylitis und Osteoarthritis, septischem Schock, ulzeröser Kolitis, Morbus Crohn, Reperfusionsschädigung des Myocards und Gehirns, chronischer Glomerulonephritis, Endotoxinschock und Atemnotsyndrom des Erwachsenen. Darüber hinaus eignen sich PDE IV-Inhibitoren zur Behandlung von Diabetes insipidus und Zuständen, die mit einer Hemmung des Hirnstoffwechsels assoziiert sind, wie z. B. zerebraler Senilität, seniler Demenz (Alzheimer-Krankheit), mit der Parkinson-Krankheit assoziierter Gedächtnisbeeinträchtigung, Depression und Multiinfarktdemenz. PDE IV-Inhibitoren eignen sich auch bei Zuständen, die durch eine neuroprotektive Wirksamkeit gelindert werden, wie z. B. Herzstillstand, Schlaganfall und Claudicatio intermittens. Ferner könnten PDE IV-Inhibitoren als gastroprotektive Mittel von Nutzen sein. Eine bevorzugte Ausführungsform der therapeutischen Verfahren der vorliegenden Erfindung ist die Behandlung von Asthma.

[0017] Die Viren, die hier für die Behandlung in Betracht gezogen werden, sind diejenigen, welche TNF als Folge einer Infektion produzieren, oder diejenigen, welche einer Inhibierung durch die TNF-Inhibitoren der Formel (i), wie z. B. durch verminderte Replikation, direkt oder indirekt zugänglich sind. Solche Viren umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf HIV-1, HIV-2 und HIV-3, Cytomegalovirus (CMV), Influenza, Adenovirus und die Herpesgruppe von Viren, wie z. B., jedoch nicht beschränkt auf Herpes zoster und Herpes simplex.

[0018] Diese Erfindung betrifft spezieller ein Verfahren zur Behandlung eines Säugers, der von einem Human-Immunschwäche-Virus (NIV) befallen ist, welches die Verabreichung einer wirksamen TNF-inhibierenden Menge einer Verbindung der Formel (i) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen solchen Säuger umfasst.

[0019] Die Verbindungen dieser Erfindung können auch in Verbindung mit der veterinärmedizinischen Behandlung von anderen Tieren als Menschen, die einer Hemmung der TNF-Produktion bedürfen, eingesetzt werden. TNF-vermittelte Krankheiten zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung bei Tieren umfassen Krankheitszustände wie die oben angegebenen, jedoch insbesondere virale Infektionen. Beispiele solcher Viren schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf Katzen-Immunschwäche-Virus (FIV) oder eine andere retrovirale Infektion, wie z. B. das Virus der infektiösen Anämie bei Pferden, Ziegen-Arthritis-Virus, Visna-Virus, Maedi-Virus und andere Lentiviren.

[0020] Die Verbindungen dieser Erfindung eignen sich auch zur Behandlung von Parasiten-, Hefe- und Pilz-

- infektionen, wenn solche Hefen und Pilze einer Stimulation durch TNF zugänglich sind oder eine TNF-Produktion in vivo hervorrufen werden. Ein bevorzugter Krankheitszustand zur Behandlung ist Pilzmeningitis.
- [0021] Die Verbindungen der Formel (i) liegen vorzugsweise in pharmazeutisch verträglicher Form vor. Mit pharmazeutisch verträglicher Form ist unter anderem ein pharmazeutisch verträglicher Reinheitsgrad gemeint, ausgenommen normaler pharmazeutischer Zusätze, wie Verdünnungsmittel und Träger, wobei kein Material, das bei normaler Dosierung als toxisch betrachtet wird, eingeschlossen ist. Ein pharmazeutisch verträglicher Reinheitsgrad wird gewöhnlich mindestens 50%, ausschließlich normaler pharmazeutischer Zusätze, vorzugsweise 75%, bevorzugter 90% und noch bevorzugter 95%, betragen. Wenn hier verwendet, schließt der Ausdruck "pharmazeutisch verträglich" Substanzen ein, die sich zur Verwendung beim Menschen und bei Tieren eignen.
- [0022] Eine Verbindung der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon können als solches) oder vorzugsweise als pharmazeutische Zusammensetzung, die auch einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst, verabreicht werden.
- [0023] Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.
- [0024] Der Wirkstoff kann zur Verabreichung auf irgendeinem geeigneten Weg formuliert werden, wobei der bevorzugte Weg von der Störung abhängt, wegen der eine Behandlung erforderlich ist, und liegt vorzugsweise in Dosierungseinheitsform oder in einer Form vor, die ein menschlicher Patient sich selbst in einer Einzeldosierung verabreichen kann. Vorteilhafterweise eignet sich die Zusammensetzung zur oralen, rektalen, topischen, parenteralen Verabreichung oder zur Verabreichung über die Atemwege. Die Präparate können so gestaltet sein, dass sie eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs ergeben.
- [0025] Der Begriff parenteral, wie hier verwendet, schließt subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektions- oder Infusionstechniken ein. Neben der Behandlung von warmblütigen Tieren wie Mäusen, Ratten, Pferden, Rindern, Schafen, Hunden, Katzen usw. sind die Verbindungen der Erfindung wirksam bei der Behandlung von Menschen.
- [0026] Die Zusammensetzungen der Erfindung können in Form von Tabletten, Kapseln, Sachets, Ampullen, Pulvern, Granulat, Pastillen, Zäpfchen, rekonstituierbaren Pulvern oder flüssigen Präparaten, z. B. oralen oder sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, vorliegen. Topische Formulierungen werden ebenfalls in Betracht gezogen, wo dies angebracht ist.
- [0027] Um eine gleichmäßige Verabreichung zu erzielen, ist es bevorzugt, dass eine Zusammensetzung der Erfindung in Form einer Einheitsdosis vorliegt. Darreichungsformen einer Einheitsdosis für die orale Verabreichung können Tabletten und Kapseln sein und können herkömmliche Exzipienten, z. B. Bindemittel, beispielsweise Sirup, Akaziengummi, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon, Füllmittel, z. B. mikrokristalline Cellulose, Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin, Tablettiergleitmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, Zerfallsmittel, beispielsweise Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycolat oder mikrokristalline Cellulose, oder pharmazeutisch verträgliche Benetzungsmittel wie Natriumlaurylsulfat enthalten.
- [0028] Die festen oralen Zusammensetzungen können nach herkömmlichen Verfahren zum Mischen, Einfüllen, Tablettieren oder dgl. hergestellt werden. Wiederholte Mischvorgänge können eingesetzt werden, um den Wirkstoff in den Zusammensetzungen zu verteilen, bei denen große Mengen an Füllmitteln verwendet werden.
- [0029] Solche Vorgänge sind natürlich im Stand der Technik üblich. Die Tabletten können nach Verfahren beschichtet werden, die bei der gängigen pharmazeutischen Praxis wohlbekannt sind, insbesondere mit einer magensaftresistenten Beschichtung.
- [0030] Orale flüssige Präparate können z. B. in Form von Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder sie können als Trockenprodukt zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung dargeboten werden. Solche flüssigen Präparate können herkömmliche Additive enthalten, z. B. Suspendiermittel, beispielsweise Sorbit, Sirup, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearat-Gel, gehärtete Speisefette, Emulgatoren, beispielsweise Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Akaziengummi, nicht-wässrige Vehikel (welche Speiseöle einschließen können), beispielsweise Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölartige Ester wie Ester von Glycerin, Propylenglycol oder Ethylalkohol, Konservierungsmittel, beispielsweise Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, und nach Bedarf herkömmliche Geschmacksstoffe oder farbgebende Mittel.
- [0031] Die Zusammensetzungen können auch in geeigneter Weise zur Verabreichung über die Atemwege als Schnupfmittel oder Aerosol oder Lösung für einen Zerstäuber oder als mikrofeines Pulver zur Insufflation allein oder in Kombination mit einem inerten Träger wie Lactose dargeboten werden. In einem solchen Fall haben die Teilchen des Wirkstoffs geeigneterweise Durchmesser von weniger als 50 µm, z. B. 0,1 bis 50 µm, vorzugsweise weniger als 10 µm, beispielsweise 1 bis 10 µm, 1 bis 5 µm oder 2 bis 5 µm. Geeignetenfalls können klei-

ne Mengen anderer Asthmolytika und Bronchodilatoren, beispielsweise sympathikomimetische Amine, wie z. B. Isoprenalin, Isoetharin, Salbutamol, Phenylephrin und Ephedrin, Corticosteroide wie Prednisolon und Nebennieren-Stimulantien wie ACTH eingeschlossen sein.

[0032] Für die parenterale Verabreichung werden flüssige Dosierungseinheitsformen unter Verwendung der Verbindung und eines sterilen Vehikels hergestellt und je nach der eingesetzten Konzentration kann sie in dem Vehikel entweder suspendiert oder gelöst sein. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in Wasser für Injektionszwecke gelöst und filtersterilisiert werden, bevor sie in eine geeignete Phiole oder Ampulle eingefüllt und versiegelt wird.

[0033] Vorteilhafterweise können Adjuvantien, z. B. ein Lokalanästhetikum, ein Konservierungsmittel und Puffer, in dem Vehikel gelöst sein. Zur Erhöhung der Stabilität kann die Zusammensetzung nach dem Einfüllen in die Ampulle eingefroren und das Wasser im Vakuum entfernt werden. Parenterale Suspensionen werden im wesentlichen auf dieselbe Art und Weise hergestellt, außer dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert statt gelöst wird und nicht durch Filtration sterilisiert werden kann. Die Verbindung kann durch Einwirkung von Ethylenoxid sterilisiert werden, bevor sie in dem sterilen Vehikel suspendiert wird. Vorteilhafterweise ist ein Tensid oder ein Benetzungsmittel in der Zusammensetzung eingeschlossen, um eine gleichmäßige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0034] Die Zusammensetzungen können in Abhängigkeit von dem Verabreichungsverfahren 0,1 Gew.-% bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 60 Gew.-%, des Wirkstoffs enthalten.

[0035] Verbindungen der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon können auch als topische Formulierung in Kombination mit herkömmlichen topischen Exzipienten verabreicht werden.

[0036] Topische Formulierungen können beispielsweise als Salben, Cremes oder Lotionen, imprägnierte Verbände, Gele, Gelstifte, Spray und Aerosole dargeboten werden und können geeignete herkömmliche Additive, wie z. B. Konservierungsmittel, Lösungsmittel, um das Eindringen des Arzneimittels zu erleichtern, und Weichmacher in Salben und Cremes enthalten. Die Formulierungen können kompatible herkömmliche Träger, wie z. B. Creme- oder Salbengrundstoffe und Ethanol oder Oleylalkohol für Lotionen, enthalten.

[0037] Geeignete Creme-, Lotion-, Gel-, Stift-, Salben-, Spray- oder Aerosol-Formulierungen, welche für Verbindungen der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, für ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon eingesetzt werden können, sind herkömmliche Formulierungen, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, beispielsweise wie in Standard-Handbüchern, z. B. Harry's Cosmeticology, veröffentlicht von Leopard Hill Books, Remington's Pharmaceutical Sciences, und in den amtlichen Arzneibüchern Großbritanniens und der USA beschrieben.

[0038] Zweckmäßigerweise wird die Verbindung der Formel (i) oder, wenn zweckmäßig, ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon etwa 0,5 bis 20 Gew.-% der Formulierung, vorteilhafterweise etwa 1 bis 10%, beispielsweise 2 bis 5%, umfassen.

[0039] Die bei der erfindungsgemäßen Behandlung eingesetzte Dosis der Verbindung wird in üblicher Weise mit der Schwere der Störungen, dem Gewicht des Betroffenen und der relativen Wirksamkeit der Verbindung variieren. Jedoch können als allgemeine Richtschnur geeignete Einheitsdosen 0,1 bis 1.000 mg, z. B. 0,5 bis 200, 0,5 bis 100 oder 0,5 bis 10 mg, beispielsweise 0,5, 1, 2, 3, 4 oder 5 mg, betragen, und solche Einheitsdosen können mehr als einmal täglich, beispielsweise 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-mal täglich, jedoch vorzugsweise 1- oder 2-mal täglich, verabreicht werden, so dass die tägliche Gesamtdosis für einen Erwachsenen von 70 kg im Bereich von etwa 0,1 bis 1.000 mg liegt, d. h., im Bereich von etwa 0,001 bis 20 mg/kg/Tag, z. B. 0,007 bis 3, 0,007 bis 1,4, 0,007 bis 0,14 oder 0,01 bis 0,5 mg/kg/Tag, beispielsweise 0,01, 0,02, 0,04, 0,05, 0,06, 0,08, 0,1 oder 0,2 mg/kg/Tag, und eine solche Therapie kann sich über eine Reihe von Wochen oder Monaten erstrecken.

[0040] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Zwischenprodukt 1 8-Methoxychinolin-5-carbonsäurechloridhydrochlorid

[0041] Eine Suspension von 8-Methoxychinolin-5-carbonsäure (5,0 g) in Dichlormethan (50 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Oxalylchlorid (4,29 ml) wurde vorsichtig zugegeben und dann wurde trockenes Dimethylformamid (8 Tropfen) zugetropft. Die Mischung wurde bei 0°C für 1 h und dann bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit einer geringen Menge Toluol azeotrop destilliert. Die Titelverbindung wurde als brauner Feststoff erhalten (5,18 g).

NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,96 (d, 1H), 9,18 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 4,20 (s, 3H).

Zwischenprodukt 2 8-Methoxychinolin-5-[N-(2-amino-5-carbomethoxyphenyl)]carboxamid

[0042] Eine Lösung von Methyl-3,4-diaminobenzoat (1,27 g) in trockenem Pyridin (10 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. Eine Suspension von 8-Methoxychinolin-5-carbonylchloridhydrochlorid (1,97 g) in trockene-

nem Tetrahydrofuran wurde zugegeben, man ließ die sich ergebende Suspension auf Raumtemperatur aufwärmen und dann wurde 16 h gerührt. Die sich ergebende Suspension wurde 16 h bei 60°C erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert und Ethylacetat (100 ml) und 2 M Salzsäure (50 ml) wurden zugegeben. Der sich ergebende Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, was die Titelverbindung als braunen Feststoff ergab (919 mg).
DC R_f 0,52 (10% Methanol in Dichlormethan)

Zwischenprodukt 3 8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-[N-(2-amino-5-carbomethoxyphenyl)]carboxamid

[0043] Eine Lösung von Methyl-3,4-diaminobenzoat (1,0 g) in trockenem Pyridin (25 ml) und Triethylamin (1,7 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. Eine Suspension von 8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-carbonylchloridhydrochlorid (1,8 g, Zwischenprodukt 35 von PCT/GB97/01359) in trockenem Tetrahydrofuran (40 ml) wurde zugegeben; man ließ die sich ergebende Suspension auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte dann über Nacht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) aufgeteilt. Der feste Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und im Vakuum bei 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als schmutzigweißen Feststoff zu erhalten (1,34 g).
Massenspektrum (EI) 420 [M + H]⁺

Zwischenprodukt 4 8-Methoxy-2-methylchinolin-5-[N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)]carboxamid

[0044] Eine Lösung von 2-Amino-4-methoxyphenol (3,8 g) in trockenem Dimethylformamid (200 ml) wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Natriumhydrid (3,9 g) wurde zugegeben und der Rührvorgang wurde 2 h fortgesetzt. 8-Methoxy-2-methylchinolin-5-carbonylchloridhydrochlorid (6,2 g, Zwischenprodukt 28 von PCT/GB97/01359) wurde zugegeben und die sich ergebende Mischung wurde über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie durch Eluieren mit Ethylacetat gereinigt, was die Titelverbindung als braunen Feststoff ergab (0,86 g).
DC R_f 0,30 (Ethylacetat)

Zwischenprodukt 5 2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

[0045] 8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-[N-(2-amino-5-carbomethoxyphenyl)]carboxamid (1,3 g) wurde in Phosphoroxchlorid (10 ml) suspendiert und für 4 h unter Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Zugabe von 46% wässriger Natriumhydroxidlösung neutralisiert und der sich ergebende Feststoff durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung wurde als grauer Feststoff erhalten (1,3 g).
DC R_f 0,55 (Ethylacetat)

Beispiel 1 2-(8-Methoxychinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

[0046] 8-Methoxychinolin-5-[N-(2-amino-5-carbomethoxyphenyl)]carboxamid (919 mg) wurde in Phosphoroxchlorid (10 ml) suspendiert und 4 h unter Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf einen pH-Wert von 8 basisch gemacht und der sich ergebende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung wurde als hellbrauner Feststoff erhalten (850 mg).
NMR (400 MHz, d₆-DMSO), δ 9,79 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Beispiel 2 2-(8-Methoxychinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylesterdihydrochlorid

[0047] Ein Probe von 2-(8-Methoxychinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester (45 mg) wurde in 2 M Salzsäure (3 ml) gelöst, die sich ergebende Lösung wurde filtriert und das Filtrat in Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan verrieben und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu ergeben (34 mg).
NMR (200 MHz, d₆-DMSO), δ 9,82 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,32 (bs, 1 H), 7,90 (bd, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Beispiel 3 2-(8-Methoxychinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuredihydrochlorid

[0048] Eine Mischung von 2-(8-Methoxychinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester (730 mg),

1 M Natriumhydroxidlösung (40 ml) und Ethanol (40 ml) wurde 2 h unter Rückfluss erwärmt und dann bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und mit Wasser (20 ml) verdünnt. Der sich ergebende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und dann in Methanol (30 ml) gelöst. Die Lösung wurde in Vakuum konzentriert und der sich ergebende gelbe Feststoff über Silica getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben (60 mg).

DC R_f 0,15 (1% Essigsäure, 5% Methanol in Ethylacetat)

Massenspektrum (CI) 320 [M + H]⁺

Beispiel 4 2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-5-methoxy-1H-benzimidazol

[0049] Eine Lösung von 4-Methoxy-1,2-phenylendiamin (3,0 g) in trockenem Pyridin (50 ml) und Triethylamin (5,5 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Eine Suspension von 8-Methoxy-2-methylchinolin-5-carbonylchloridhydrochlorid (5,4 g, Zwischenprodukt 28 von PCT/GB97/01359) in trockenem Tetrahydrofuran (60 ml) wurde zugegeben; man ließ die sich ergebende Suspension auf Raumtemperatur erwärmen und dann wurde über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (2 × 200 ml) und Wasser (300 ml) aufgeteilt. Der feste Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und im Vakuum bei 50°C getrocknet, um einen schmutzigweißen Feststoff zu erhalten (4,25 g). Das Rohamid (1,0 g) wurde in Phosphoroxchlorid (10 ml) suspendiert und unter Rückfluss für 4 h erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und für 2 Tage stehengelassen. Die Lösung wurde durch Zugabe von 46% wässriger Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 14 basisch gemacht und der sich ergebende braune Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, um einen braunen Feststoff zu ergeben. Reinigung durch Flashchromatographie unter Elution mit 10% Methanol/1% Triethylamin/Ethylacetat, gefolgt von Verreibung mit Hexan ergab die Titelverbindung als beigefarbenen Feststoff (0,12 g).

DC R_f 0,32 (10% Methanol in Ethylacetat)

Smp. 145,5 bis 147,5°C

[0050] Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien hergestellt.

Beispiel 5 2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-5-aza-1H-benzimidazol

[0051] Hergestellt aus 3,4-Diaminopyridin; die Titelverbindung wurde als hellbrauner Feststoff erhalten (0,37 g).

DC R_f 0,54 (12% Methanol in Dichlormethan)

Smp. 150°C (Zers.)

Beispiel 6 2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester

[0052] Hergestellt aus Methyl-3,4-diaminobenzoat; Reinigung durch Flächenchromatographie unter Elution mit Ethylacetat ergab die Titelverbindung als hellorangefarbenen Feststoff (0,17 g).

DC R_f 0,25 (Ethylacetat)

Smp. 165 bis 167°C

Beispiel 7 2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-5-methoxy-1H-benzimidazol

[0053] Hergestellt aus 8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-carbonylchloridhydrochlorid (Zwischenprodukt 35 von PCT/GB97/01359) und 4-Methoxy-1,2-phenylendiamin; Reinigung durch Säulenchromatographie unter Elution mit 50% bis 70% Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (1,32 g).

DC R_f 0,14 (50% Ethylacetat in Hexan)

Smp. 131 bis 133°C

Beispiel 8 2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-5-methoxybenzoxazol

[0054] 8-Methoxy-2-methylchinolin-5-[N-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)]carboxamid (0,86 g) wurde in Phosphoroxchlorid (8,8 ml) suspendiert und 5 h unter Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und durch Zugabe von 1 N wässriger Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5 × 50 ml) extrahiert, getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um ein braunes Glas zu ergeben. Reinigung durch Flashchromatographie unter Elution mit Ethylacetat, gefolgt von einer Verreibung

mit Aceton ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (1,3 mg).

DC R_f 0,37 (Ethylacetat)

NMR (200 MHz, CDCl₃), δ 2,9 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (s, 3H), 7,0 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (dd, 2H), 8,4 (d, 1H), 9,9 (d, 1H).

Beispiel 9 2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-5-methoxy-1-methylbenzimidazol und 2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-6-methoxy-1-methylbenzimidazol

[0055] Natriumhydrid (32 mg) wurde zu 2-[8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl]-5-methoxy-1H-benzimidazol (0,25 g) in N,N-Dimethylfomamid (5 ml) bei Raumtemperatur unter Inertatmosphäre zugegeben. Nach Rühren für 25 min wurde Iodmethan (0,06 ml) zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (2 × 45 ml) und Wasser (45 ml) aufgeteilt. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und auf Silica im Vakuum vorabsorbiert. Die Reinigung durch Säulenchromatographie unter Elution mit 75% Ethylacetat in Hexan lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (0,23 g) als 1 : 1-Mischung der beiden Isomere.

DC R_f 0,49 (75% Ethylacetat in Hexan)

Massenspektrum (CI) 388 [M + H]⁺

Beispiel 10 2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

[0056] Natriumhydroxid (1 M, 40 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von 2-(2-Trifluormethyl-8-methoxychinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester (1 g) in Ethanol (40 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Die Reaktion wurde 4 h bei 80°C erwärmt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Ethanol wurde im Vakuum entfernt und die verbleibende wässrige Phase mit Eisessig auf pH 5 angesäuert. Der sich ergebende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als braunen Feststoff zu ergeben (0,88 g).

Smp. 249°C (Zers.)

Massenspektrum (CI) 388 [M + H]⁺

[0057] Die folgende Verbindung wurde in ähnlicher Weise unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien hergestellt.

Beispiel 11 2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

[0058] Hergestellt aus 2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester; die Titelverbindung wurde erhalten als weißer Feststoff (35 mg).

DC R_f 0,16 (10% Methanol in Dichlormethan)

Smp. 205 bis 207°C (Zers.)

Beispiel 12 2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

[0059] Ammoniak (0,5 M in 1,4-Dioxan, 3,9 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von 2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure (0,15 g) in 1,4-Dioxan (30 ml) bei Raumtemperatur unter Inertatmosphäre gegeben. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,11 g) wurde zugegeben und anschließend 4-Dimethylaminopyridin (36 mg) und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (2 × 40 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum auf Silica vorabsorbiert. Die Reinigung durch Säulenchromatographie unter Elution mit 10% Methanol in Ethylacetat lieferte die Titelverbindung als cremigen Feststoff (20 mg).

DC R_f 0,62 (10% Methanol in Ethylacetat)

Smp. 205 bis 207°C

Assay-Verfahren

[0060] Die zur Bestätigung der Phosphodiesterase IV-Inhibitorwirksamkeit von Verbindungen der Formel (i) angewandten Assays sind herkömmliche Assayverfahren, wie von Schilling et al., Anal. Biochem. 216: 154 (1994), Thompson und Strada, Adv. Cycl. Nucl. Res. 8: 119 (1979), und Gristwood und Owen, Br. J. Pharmacol. 87: 91 P (1986), offenbart.

[0061] Verbindungen der Formel (i) haben in diesen Assays Aktivität auf Niveaus gezeigt, die denjenigen entsprechen, von denen angenommen wird, dass sie zur Behandlung von mit Phosphodiesterase IV in Beziehung

stehenden Krankheitszuständen von Nutzen sind.

[0062] Das Vermögen von Verbindungen der Formel (i) zur Inhibierung der TNF-Produktion in menschlichen mononuklearen Blutzellen aus peripherem Blut (PMBC) wird folgendermaßen gemessen. PMBC werden aus frisch entnommenem Blut oder "Buffy coat" nach herkömmlichen Verfahren präpariert. Die Zellen werden in RPMI 1640 + 1% fötalem Kälberserum in Gegenwart und Abwesenheit von Inhibitoren ausplattiert. LPS (100 ng/ml) wird zugegeben und die Kulturen werden 22 h lang bei 37°C in einer Atmosphäre von 95% Luft/5% CO₂ inkubiert. Die Überstände werden hinsichtlich TNF-α durch ELISA unter Verwendung von im Handel erhältlichen Kits getestet.

[0063] Die in vivo Aktivität in einem Haut-Eosinophilie-Modell wird unter Anwendung der von Hellewell et al., Br. J. Pharmacol. 111: 811 (1994) und Br. J. Pharmacol. 110: 416 (1993), beschriebenen Verfahren bestimmt. Die Aktivität in einem Lungen-Modell wird unter Anwendung der von Kallos und Kallos, Int. Archs. Allergy Appl. Immunol. 73: 77 (1984), und Sanjar et al., Br. J. Pharmacol. 99: 679 (1990), beschriebenen Verfahren gemessen.

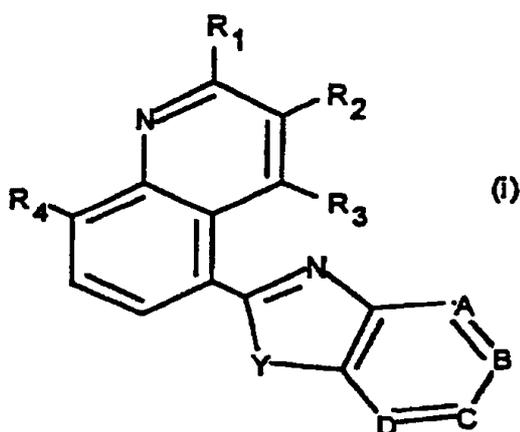
[0064] Ein weiteres Lungen-Modell, welches die Messung der Inhibierung der frühen und späten asthmatischen Reaktionen und auch der Inhibierung der Luftwegehyperreaktivität erlaubt, wird von Broadley et al., Pulmonary Pharmacol. 7: 311 (1994), J. Immunological Methods 190: 51 (1996) und British J. Pharmacol. 116: 2351 (1995), beschrieben. Verbindungen der Erfindung zeigen in diesem Modell Aktivität.

Abkürzungen

LPS	Lipopolysaccharid (Endotoxin)
ELISA	Enzymimmunoassay

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (i)



worin A, B, C und D gleich oder verschieden sind und jeweils N, NO oder CR₅ sind, mit der Maßgabe, dass nicht mehr als zwei N oder NO sind;

Y NR₇, O oder S ist;

R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils H, Alkyl oder CF₃ darstellen;

R₄ Thioalkyl oder C₁₋₆-Alkoxy oder Cycloalkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogenen, darstellt;

R₅ H, Halogen, Alkyl, CF₃, Hydroxy, OR₁₀, COR₁₁, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₂R₁₃, NR₉R₁₀, CN, CO₂R₁₀, CONR₁₂R₁₃, NHSO₂CF₃ oder Tetrazolyl ist;

R₇ H oder C₁₋₆-Alkyl ist;

R₉ H, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder Heterocyclosulfonyl ist;

R₁₀, R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind und jeweils H oder R₁₁ sind oder NR₁₂R₁₃ einen heterocyclischen Ring, gegebenenfalls substituiert mit R₁₄, darstellt;

R₁₁ Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclo, Arylalkyl, Heteroarylalkyl oder Heterocycloalkyl darstellt; und

R₁₄ Aryl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl ist;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₄ Thioalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Alkoxy ist und A, B, C und D jeweils N oder CR₅ sind, mit der Maßgabe, dass nicht mehr als eines N ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin R₄ gegebenenfalls substituiertes Alkoxy ist.
4. Verbindung nach Anspruch 3, worin eines von A, B, C und D CR₅ ist und die anderen CH sind, R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils H oder Alkyl sind, R₅ COOR₁₀, CONR₁₂, NHSO₂CF₃ oder Tetrazolyl ist und R₁₂ und R₁₃ jeweils H oder R₁₁ sind.
5. Verbindung nach Anspruch 1, welche 2-(8-Methoxychinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure als deren Methylester, Dihydrochlorid oder Methylesterdihydrochlorid ist.
6. Verbindung nach Anspruch 1, welche
2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-5-methoxy-1H-benzimidazol,
2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-5-methoxy-1H-benzimidazol,
2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-5-methoxy-1-methylbenzimidazol oder
2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-6-methoxy-1-methylbenzimidazol ist.
7. Verbindung nach Anspruch 1, welche
2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-5-aza-1H-benzimidazol,
2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester,
2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-5-methoxybenzoxazol,
2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure,
2-(8-Methoxy-2-methylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure oder
2-(8-Methoxy-2-trifluormethylchinolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid ist.
8. Verbindung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch in Form eines Enantiomers davon.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung für die therapeutische Verwendung umfassend eine Verbindung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten.
10. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung eines Krankheitszustands, der durch Inhibierung von Phosphodiesterase IV oder Tumor-Nekrose-Faktor moduliert werden kann, oder der ein pathologischer Zustand ist, welcher mit einer Funktion von Phosphodiesterase IV, Eosinophil-Akkumulation oder einer Funktion des Eosinophils assoziiert ist.
11. Verwendung nach Anspruch 10, worin der Krankheitszustand eine Entzündungskrankheit oder eine Autoimmunkrankheit ist.
12. Verwendung nach Anspruch 10, worin der Krankheitszustand aus Asthma, chronischer Bronchitis, chronischer Lungenentzündung, chronischer obstruktiver Atemwegkrankung, atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis, Psoriasis, Arthritis, rheumatoider Arthritis, Gelenkentzündung, ulzeröser Kolitis, Morbus Crohn, atopischem Ekzem, Schlaganfall, Knochenresorptionserkrankung, Multipler Sklerose und entzündlicher Darmerkrankung ausgewählt ist.
13. Verwendung nach Anspruch 10, worin der Krankheitszustand aus Urtikaria, allergischer Konjunktivitis, Frühjahrskonjunktivitis, Augenentzündung, allergischen Reaktionen im Auge, eosinophilem Granulom, gichtartiger Arthritis und anderen arthritischen Zuständen, Atemnotsyndrom des Erwachsenen, Diabetes insipidus, Keratose, zerebraler Senilität, Multiinfarktdemenz, seniler Demenz, mit der Parkinson-Krankheit assoziierter Gedächtnisbeeinträchtigung, Depression, Herzstillstand, Claudicatio intermittens, rheumatischer Spondylitis, Osteoarthritis, Sepsis, septisch-toxischem Schock, Endotoxinschock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, akutem Atemnotsyndrom, Hirnmalaria, Silikose, pulmonärer Sarkoidose, Reperfusionsschädigung, Transplantat-Wirt-Reaktion, Allotransplantat-Abstoßung, Infektionsbedingtem Fieber oder Myalgie, Malaria, HIV, AIDS, ARC, Kachexie, Keloidbildung, Narbengewebebildung, Pyresis, systemischem Lupus erythematodes, Diabetes mellitus Typ 1, Bechet-Krankheit, Nephritis mit Purpura anaphylacta, chronischer Glomerulonephritis, Leukämie, Dyskinesia tarda, Hefe- oder Pilzinfektion, Zuständen, die einen Schutz des Magens erfordern, und neurogener Entzündungskrankheit, die mit Reizung und Schmerz assoziiert ist, ausgewählt ist.
14. Verwendung nach Anspruch 11, worin der Krankheitszustand Asthma ist.

15. Verwendung nach Anspruch 11, worin der Krankheitszustand chronisch obstruktive Atemwegerkran-
kung oder chronische Bronchitis ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen