



(19)

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

EP 0 920 426 B9

(12)

## KORRIGIERTE EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

Hinweis: Bibliographie entspricht dem neuesten Stand

(15) Korrekturinformation:

**Korrigierte Fassung Nr. 1 (W1 B1)**  
Korrekturen, siehe Seite(n) 13

(48) Corrigendum ausgegeben am:

06.04.2005 Patentblatt 2005/14

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:

01.10.2003 Patentblatt 2003/40

(21) Anmeldenummer: 97940080.1

(22) Anmeldetag: 13.08.1997

(51) Int Cl.7: **C07D 401/14, A61K 31/425**

(86) Internationale Anmeldenummer:  
**PCT/EP1997/004435**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:  
**WO 1998/008841 (05.03.1998 Gazette 1998/09)**

## (54) NEUE THIAZOL-DERIVATE MIT PHOSPHODIESTERASE INHIBIERENDER WIRKUNG

NEW THIAZOLE DERIVATIVES WITH PHOSPHODIESTERASE-INHIBITING EFFECT

NOUVEAUX DERIVES DE THIAZOL A EFFET INHIBANT LA PHOSPHODIESTERASE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV RO SI

(30) Priorität: 26.08.1996 DE 19634411

28.08.1996 EP 96113737

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:

09.06.1999 Patentblatt 1999/23

(73) Patentinhaber: ALTANA Pharma AG  
78467 Konstanz (DE)

(72) Erfinder:

- AMSCHLER, Hermann  
deceased (DE)
- MARTIN, Thomas  
D-78462 Konstanz (DE)
- FLOCKERZI, Dieter  
D-78476 Allensbach (DE)
- Schmidt, Beate  
D-78476 Allensbach (DE)
- THIBAUT, Ulrich  
D-78464 Konstanz (DE)
- HATZELMANN, Armin  
D-78467 Konstanz (DE)
- BOSS, Hildegard  
D-78476 Allensbach (DE)

• HÄFNER, Dietrich

D-78464 Konstanz (DE)

• KLEY, Hans-Peter

D-78476 Allensbach (DE)

• BEUME, Rolf

D-78465 Konstanz (DE)

• BÄR, Thomas

D-78479 Reichenau (DE)

• ULRICH, Wolf-Rüdiger

D-78464 Konstanz (DE)

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A- 0 513 387

EP-A- 0 600 092

EP-A- 0 636 626

WO-A-96/03392

• CHIHIRO,M. ET AL.: "Novel Thiazole Derivatives as Inhibitors of Superoxide Production by Human Neutrophils: Synthesis and Structure-Activity Relationships" J.MED.CHEM., Bd. 38, 1995, WASHINGTON, Seiten 353-358, XP002024855 in der Anmeldung erwähnt

• DUMAITRE,B. ET AL.: "Synthesis and Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitory Activity of a Series of 6-Phenylpyrazolo[3,4-d] pyrimidones" J.MED.CHEM., Bd. 39, Nr. 8, 1996, WASHINGTON, Seiten 1635-1644, XP002024856

• PALFREYMAN,M.N. ET AL.: "Phosphodiesterase Type IV Inhibitors" PROG.MED.CHEM., Bd. 33, 1996, AMSTERDAM, Seiten 1-52, XP000650817

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).

**Beschreibung****Anwendungsgebiet der Erfindung**

5 [0001] Die Erfindung betrifft neue Thiazol-Derivate, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

**Bekannter technischer Hintergrund**

10 [0002] In der japanischen Patentschrift JP 46-15935 werden substituierte 4-(Carboxyphenyl)thiazole und ihre Verwendung zur Behandlung von Thrombose, Arteriosklerose, Magengeschwüren und Hypersekretion beschrieben. In den europäischen Patentanmeldungen EP 0 513387, EP 0 600 092 und in J. Med. Chem. 38, 353-358 (1995) werden unter anderem 2-(substituiertes Phenyl)thiazolderivate, 2-(substituiertes 2,3-Dihydrobenzofuran)thiazolderivate und ihre Verwendung als Inhibitoren der Sauerstoffradikalfreisetzung durch Neutrophile beschrieben. Die Verbindungen 15 werden daher als geeignet zur Behandlung akut entzündlicher Prozesse wie Ischämien und Reperfusionsschäden beschrieben. In der internationalen Patentanmeldung WO 96/03392 werden mehrfach substituierte Thiazolderivate als Entzündungshemmer beschrieben. In der europäischen Patentanmeldung EP 0 636 626 und in J. Med. Chem. 39, 1635-1644 (1996) werden Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on Derivate, die unter anderem durch einen Thiazolrest substituiert sein können, als selektive Inhibitoren der cGMP spezifischen Phosphodiesterase beschrieben. Aus Progr. Med. 20 Chem. 33, 1-52 (1996) ist bekannt, dass Phosphodiesterase-Inhibitoren eine anti-inflammatoryische Wirkung besitzen und auch die Superoxyradikal anion-Produktion unterdrücken.

**Beschreibung der Erfindung**

25 [0003] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die neuen, nachfolgend näher beschriebenen Thiazol-Derivate, die sich von den vorveröffentlichten Thiazolen insbesondere durch die Substituenten am 2-(2,3-Dihydrobenzofuranring) unterscheiden, selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase IV sind.

[0004] Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

30 R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,  
 R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind; einen Cyclo-  
     pentanring darstellen,  
 R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei  
 R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy, und  
 35 R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy be-  
     deutet,  
 R5 Wasserstoff bedeutet,  
 n 0 bedeutet,

40 sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0005] 1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen seien hierbei beispielsweise genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

[0006] 1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, der iso-Butyl-, der sec.-Butyl-, der tert.-Butyl-, der Propyl-, der iso-Propyl-, der Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

[0007] 1-4C-Alkoxy carbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$ ) und der Ethoxycarbonylrest ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$ ) genannt.

[0008] Die Anknüpfung des Substituenten R4 an den Rest der Verbindungen der Formel I kann über jede geeignete Ringposition des Phenylrings bzw. des Heterocyclus erfolgen.

[0009] Beispielhaft für R4 seien die Reste Phenyl, 3-Acetoxyphenyl, 3-Acetylphenyl, 2-Carboxyphenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Ethoxycarbonylphenyl, 3-Ethoxycarbonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 2-Carbamoylphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 2-Sulfamoylphenyl, 3-Sulfamoylphenyl, 4-Sulfamoylphenyl, 3-Methoxycarbonylpyridin-5-yl, 2-Methoxycarbonylpyridin-4-yl, 2-Methoxycarbonylpyridin-5-yl, 6-Carboxypyridin-2-yl, 6-Ethoxycarbonylpyridin-2-yl, 3-Carboxypyridin-5-yl, 4-Carboxypyridin-2-yl, 5-Carboxypyridin-2-yl, 3-Carboxypyridin-2-yl, 2-Carboxypyridin-4-yl, 2-Carboxypyridin-5-yl, 3-Acetylpyridin-2-yl, 5-Hydroxypyridin-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Acetoxyphenyl-4-yl und 3-Methoxycarbonylpyridin-2-yl ge-

nannt.

[0010] Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoësäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoësäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

[0011] Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

[0012] Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

[0013] Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 Methoxy,  
 R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,  
 R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei  
 R41 Carboxyl oder Carbamoyl und  
 R44 Wasserstoff, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy carbonyl bedeuten,  
 R5 Wasserstoff bedeutet,  
 n 0 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

[0014] Beispielhafte erfindungsmäßige Verbindungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 1

Verbindungen der Formel I mit R4 = 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 5-Carboxypyrid-3-yl, 5-Carbamoylpyrid-3-yl oder 5-Methoxycarbonylpyrid-3-yl, R5 = H, n = 0 und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

Tabelle 2

Verbindungen der Formel I mit R4 = Phenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Carbamoylphenyl oder 4-Carbamoylphenyl, R5 = H, n = 0 und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R1	R2	R3
OCH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
OCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

[0015] Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich - sofern die Substitutionen -R2 und -CH<sub>2</sub>R3 nicht identisch sind - um chirale Verbindungen. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die reinen Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden.

[0016] Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z die Gruppe -C(S)-NH<sub>2</sub> bedeutet mit Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R4, R5 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

[0017] Welche Abgangsgruppen Y geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Beispielsweise wird von geeigneten Verbindungen der Formel III ausgegangen, in denen Y die Bedeutung Halogen insbesondere Brom oder Chlor hat. Im übrigen erfolgt die Umsetzung auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise (z.B. wie in EP 0 513 387 und EP 0 600 092 beschrieben) in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, vorzugsweise bei Reaktionstemperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und bei Reaktionszeiten zwischen einer Stunde und zwei Tagen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol, cyclische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform, polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid oder gewünschtenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel. Bevorzugte Basen die Verwendung finden sind Stickstoffbasen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Die Basen können dabei im äquimolaren Verhältnis (bezogen auf Verbindungen der Formel III) oder vorzugsweise im Überschuß zugesetzt werden.

[0018] Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I auch durch Anwendung dem Fachmann bekannter Methoden in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielhaft sei die Herstellung von Carbonsäureamiden der Formel I aus den entsprechenden Carbonsäuren der Formel I genannt. Dazu können die Carbonsäuren der Formel I mit geeigneten Aminen in einer Weise, wie sie dem Fachmann zur Synthese von Carbonsäureamiden bekannt ist, umgesetzt werden. Gewünschtenfalls wird die Carbonsäure der Formel 1 vor der Aminolyse in ein geeignet aktiviertes Derivat, beispielsweise ein entsprechendes Säurehalogenid übergeführt. Als geeignete Amine die eingesetzt werden können seien beispielsweise Ammoniak, Methylamin oder Ethylamin genannt.

[0019] Beispielhaft sei auch die Herstellung von Carbonsäuren der Formel I aus entsprechenden Estern der Formel 1 erwähnt, beispielsweise durch Verseifung auf eine dem Fachmann bekannte Weise, beispielsweise so wie in den Beispielen beschrieben.

[0020] Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

[0021] Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

[0022] Die Verbindungen der Formel II, worin Z die Gruppe -C(S)-NH<sub>2</sub> bedeutet, können auf dem Fachmann bekannte Weise, zum Beispiel durch Addition von Schwefelwasserstoff an Verbindungen der Formel II, worin Z eine Nitrilgruppe (-CN) darstellt, hergestellt werden [z.B. wie beschrieben in: W. Christ, D. Rakow, S. Strauss, J. Heterocycl. Chem. 11, 397 (1974)].

[0023] Die Verbindungen der Formel II, worin Z eine Nitrilgruppe bedeutet, können wie in der Literatur beschrieben (T. Savaie, T. Ishiguro, K. Kawashima, K. Morita; Tetrahedron Lett. 1973, 2121-2124) aus den entsprechenden Verbindungen der Formel II, in denen Z die Bedeutung Carbamoyl [-C(0)-NH<sub>2</sub>] hat, hergestellt werden.

[0024] Die Verbindungen der Formel II, worin Z die Bedeutung Carbamoyl hat, lassen sich aus den Verbindungen der Formel II, in denen Z die Bedeutung Carboxyl hat, in einer dem Fachmann vertrauten Weise, beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, darstellen.

[0025] Verbindungen der Formel II, worin Z Carboxyl bedeutet, sind entweder bekannt aus der internationalen Patentanmeldung WO96/03399 oder können auf analoge Weise hergestellt werden.

[0026] Die Verbindungen der Formel III, in denen R4 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, n = 0 ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, sind entweder bekannt (z.B. aus EP 0 513 387 und EP 0 600 092) oder können auf bekannte Weise erhalten werden, beispielsweise durch Chlorierung respektive Bromierung entsprechender Verbindungen der Formel III, worin Y die Bedeutung Wasserstoff hat.

[0027] Alternativ können Verbindungen der Formel III, in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen

haben, R5 Wasserstoff und Y insbesondere Chlor oder Brom bedeutet auch durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IIIa (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet. mit Diazomethan und anschließender Behandlung mit HCl beziehungsweise HBr erhalten werden.

5 [0028] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

10 [0029] In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, Min. für Minute (n), Tol. für Toluol, EA für Ethylacetat und PE für Petrolether. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

### Beispiele

#### Endprodukte

##### 1. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)thiazol-4-yl]-pyridin

[0030] 260 mg (1,0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 340 mg (1,2 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-3-yl)ethanon Hydrobromid werden in 30 ml Ethanol 4 h bei RT gerührt. Man engt im Vakuum ein, suspendiert in H<sub>2</sub>O, stellt alkalisch und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der feste Rückstand aus 10 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 176 mg (48 %) der Titelverbindung vom Schmp. 160-162°C.

##### 2. 4-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)thiazol-4-yl]-pyridin Hydrobromid

[0031] 500 mg (1,9 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 533 mg (1,9 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-4-yl)ethanon Hydrobromid werden in 20 ml Ethanol 4 h bei 40°C gerührt. Man saugt ab, wäscht den Niederschlag mit Ethanol und erhält 630 mg (91 %) der Titelverbindung vom Schmp. 205-207°C.

##### 3. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)thiazol-4-yl]-pyridin-5-carbonsäure-methylester Hydrobromid

[0032] 1,47 g (5,59 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 1,45 g (5,59 mmol) 5-Bromacetyl-nicotinsäuremethylester werden in 30 ml Ethanol 1,5 h bei 70°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in Diisopropylether umkristallisiert und man erhält 1,38 g (48 %) der Titelverbindung vom Schmp. 211°C.

##### 4. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)thiazol-4-yl]-pyridin-5-carbonsäure

40 [0033] 1,20 g (2,84 mmol) der Verbindung 3 und 312 mg (13,05 mmol) Lithiumhydroxyd werden in einem Gemisch aus Methanol und Wasser suspendiert. Nach 3 h Rühren bei 40°C wird die inzwischen klare Reaktionslösung mit 2 N HCl neutralisiert und eingeengt. Man verteilt zwischen Ethylacetat und Wasser. Die organische Phase enthält sowohl gelöstes als auch ungelöstes Produkt. Der Feststoff wird abfiltriert, die Lösung über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Man verröhrt das vereinigte Rohprodukt in Ethanol und erhält 1,03 g (89 %) der Titelverbindung vom Schmp. > 270°C.

##### 5. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)thiazol-4-yl]-benzoësäure

[0034] 260 mg (1,0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 360 mg 3-Bromacetyl-benzoësäure werden unter Zusatz von 0,5 ml Triethylamin in 20 ml Ethanol 2 h bei RT gerührt. Man engt ein, suspendiert in H<sub>2</sub>O und säuert mit konz. HCl an. Nach mehrmaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit 15 ml Ethanol ausgekocht und man erhält 180 mg (44 %) der Titelverbindung vom Schmp. 256-259°C.

##### 6. 3-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopantan-4-yl)thiazol-4-yl]-benzamid

55 [0035] 800 mg (1,96 mmol) der Verbindung 5 werden in 10 ml Thionylchlorid 1 h zum Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 30 ml eisgekühltem konzentriertem Ammoniak 1 h lang geschüttelt. Man extrahiert mit Dichlormethan und chromatographiert über Kieselgel (Ethylacetat). Nach zwei-

maligem Umkristallisieren aus i-Butylmethylketon erhält man 60 mg (8 %) der Titelverbindung vom Schmp. 246°C.

**7. 4-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-thiazol-4-yl]-benzoësäure**

**[0036]** 2,0 g (7,59 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-thiocarbonsäureamid und 1,84 g 4-Bromacetyl-benzoësäure werden unter Zusatz von 768 mg (7,59 mmol) N-Methylmorpholin in 50 ml Ethanol 40 Min. bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und mit Diethylether verrührt. Man erhält 180 mg (44 %) der Titelverbindung vom Schmp. > 250°C.

**10 8. 4-[2-(2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)thiazol-4-yl]-benzamid**

**[0037]** 600 mg (1,47 mmol) der Verbindung 7 werden in 3 ml Thionylchlorid 1 h zum Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 10 ml Aceton aufgenommen. Unter Eiskühlung werden 10 ml konz. Ammoniak zugetropft und 20 Min. im Eisbad nachgerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und über 15 Kieselgel chromatographiert (Tol:EA:NEt<sub>3</sub> = 70:29:1). Man erhält 100 mg (17 %) der Titelverbindung vom Schmp. 245°C.

**Ausgangsverbindungen**

**20 A. 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-Cyclopentan-4-yl-carbonsäurethioamid**

**[0038]** 960 mg (4,2 mmol) 4-Cyano-2,3-dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan werden in 10 ml Triethylamin und 10 ml Pyridin gelöst. Man sättigt mit H<sub>2</sub>S und röhrt 4 Tage bei RT. Das Reaktionsgemisch wird in 25 Ethylacetat aufgenommen und mit verd. HCl vom Pyridin befreit. Nach Einengen und Kristallisation aus PE:Tol = 1:1 erhält man 860 mg (78 %) der Titelverbindung vom Schmp. 187-190°C.

**B. 4-Cyano-2,3-dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan**

**[0039]** 1,4g (6,0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-carbonsäureamid werden in 25 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst und mit 210 mg (1,0 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid versetzt. Unter Eiskühlung werden 5 ml 30 50%ige NaOH zugegeben und 3 h bei 15°C gerührt. Man versetzt mit H<sub>2</sub>O, extrahiert mit Ethylacetat und chromatographiert über Kieselgel (Tol.). Die Kristallisation erfolgt aus 5 ml Petroläther und man erhält 998 mg (77 %) der Titelverbindung vom Schmp. 74-76°C.

**35 C. 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-3-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-carbonsäureamid**

**[0040]** 3,5 g (14,0 mmol) 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-carbonsäure werden mit 10 ml (ca. 140 mmol) SOCl<sub>2</sub> behandelt. Das überschüssige SOCl<sub>2</sub> wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 40 20 ml Aceton aufgenommen. Man versetzt unter Eiskühlung mit 10 ml konz. NH<sub>3</sub> und lässt 1 h nachröhren. Das Aceton wird abdestilliert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und 0,5 N NaOH verteilt. Die getrocknete organische Phase wird aus 5 ml 50%igem Methanol kristallisiert und man erhält 115 mg (48 %) der Titelverbindung vom Schmp. 149-151°C.

**D. 2,3-Dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl-carbonsäure**

**45 [0041]** Die Darstellung der Titelverbindung ist in der internationalen Patentanmeldung WO96/03399 beschrieben.

**E. 2-Brom-1-(pyridin-3-yl)-ethanon Hydrobromid**

**50 [0042]** Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: A. Dornow et. al., Chem. Ber. 84, 148 (1951).

**F. 2-Brom-1-(pyridin-4-yl)-ethanon Hydrobromid**

**55 [0043]** Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: G. Sarodnick, G. Kempter; Pharmazie 40, 384-387 (1985).

**G. 5-Bromacetyl-nicotinsäuremethylester**

[0044] Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: S. McLean; Can. J. Chem. 54, 1262-1277 (1976).

**5 H. 3-Bromacetyl-benzoësäure**

[0045] Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Schmied, Gröding, Monatshefte Chem. 84, 491, 496 (1953).

**10 I. 4-Bromacetyl-benzoësäure**

[0046] Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: C. Masatoshi et. al.; J. Med. Chem. 38, 353-358 (1995).

**15 Gewerbliche Anwendbarkeit**

[0047] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklistisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer Atemfrequenz- bzw. atemtriebssteigenden Wirkung) und zur Behebung von 20 erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

[0048] Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105

[0053] Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfundungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

[0054] Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

[0055] Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfundungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

[0056] Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfundungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

[0057] Die erfundungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 1 mg pro Sprühstoß. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie p.o. oder i.v. liegt zwischen 0,1 und 200 mg pro Applikation.

### **Biologische Untersuchungen**

[0058] Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminol-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 57: 47-76, 1992; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

[0059] Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesonders neutrophilen und eosinophilen Granulozyten hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfundungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 43: 2041-2051, 1992; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 46: 512-523, 1991; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca<sub>i</sub>. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 86: 801-808, 1990; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 230: 9-14, 1993).

#### **1. Hemmung der PDE IV-Aktivität**

##### **Methodik**

[0060] Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von ophiophagus hannah (King Cobra) zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammonium formiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

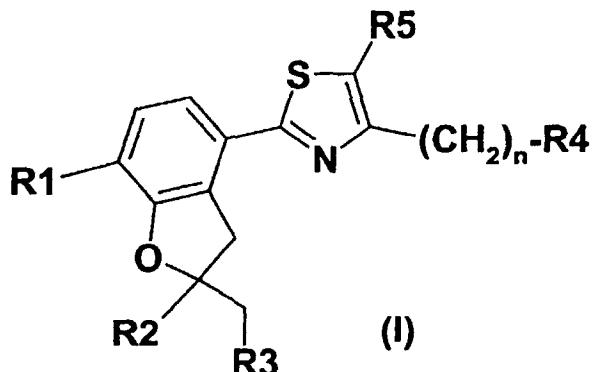
[0061] Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle 1, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

Tabelle 1

Hemmung der PDE	
IV-Aktivität	
Verbindung	-log IC <sub>50</sub>
1	7.75
2	7.09

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I.



worin

- R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,  
 R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,  
 R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei  
 R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy, und  
 R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeutet,  
 R5 Wasserstoff bedeutet,  
 n 0 bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

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

- R1 Methoxy,  
 R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,  
 R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei  
 R41 Carboxyl oder Carbamoyl und .

R44 Wasserstoff, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy carbonyl bedeuten,  
 R5 Wasserstoff bedeutet,  
 n 0 bedeutet,

5 sowie die Salze dieser Verbindungen.

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

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

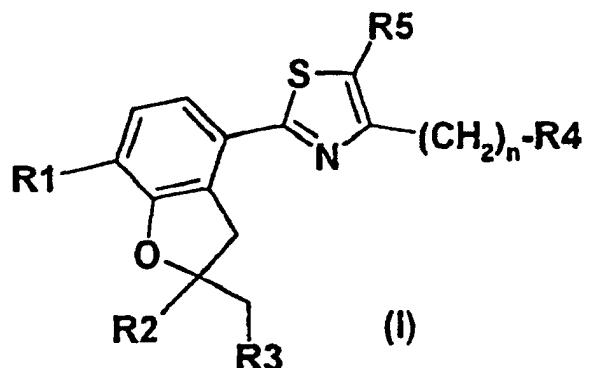
5. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

15

### Claims

1. Compounds of the formula I

20



35 in which

R1 is 1-4C-alkoxy,  
 R2 and R3, together and including the two carbon atoms to which they are bonded, are a cyclopentane ring,  
 R4 is a phenyl ring substituted by R41 or pyridine substituted by R44, where  
 40 R41 is hydrogen, carboxyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, carbamoyl, hydroxysulfonyl, sulfamoyl or hydroxyl and  
 R44 is hydrogen, carboxyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, carbamoyl, hydroxysulfonyl, sulfamoyl or hydroxyl,  
 R5 is hydrogen,  
 n is 0,

45 and the salts of these compounds.

2. Compounds of the formula I as claimed in claim 1, in which

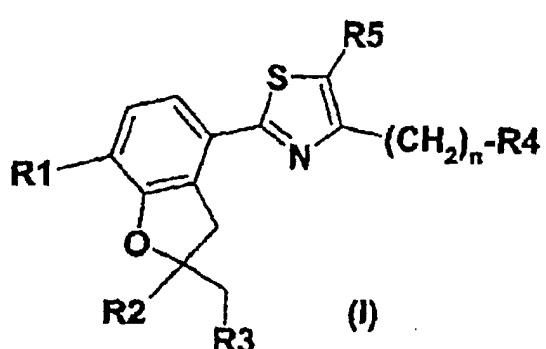
R1 is methoxy,  
 R2 and R3, together and including the two carbon atoms to which they are bonded, are a cyclopentane ring,  
 R4 is a phenyl ring substituted by R41 or pyridine substituted by R44, where  
 R41 is carboxyl or carbamoyl and  
 R44 is hydrogen, carboxyl or 1-4C-alkoxycarbonyl,  
 R5 is hydrogen,  
 55 n is 0,

and the salts of these compounds.

3. A medicament comprising one or more compounds as claimed in claim 1, together with customary pharmaceutical auxiliaries and/or excipients.
4. A compound as claimed in claim 1 for use in the treatment of illnesses.
5. The use of compounds as claimed in claim 1 for the production of medicaments for the treatment of airway disorders.

10 **Revendications**

## 1. Composés de formule I



dans laquelle

- 30 R1 représente un reste alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 R2 et R3 représentent ensemble, avec les deux atomes de carbone auxquels ils sont liés, un cycle cyclopentane,  
 R4 représente un cycle phényle substitué par R41 ou un reste pyridine substituée par R44, où
- 35 R41 représente l'hydrogène ou un reste carboxyle, (alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle, carbamoyle, hydroxysulfonyle, sulfamoyle ou hydroxy, et  
 R44 représente l'hydrogène ou un reste carboxyle, (alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle, carbamoyle, hydroxysulfonyle, sulfamoyle ou hydroxy,
- 40 R5 représente l'hydrogène,  
 n est 0

et les sels de ces composés.

## 45 2. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels

- R1 représente un reste méthoxy,  
 R2 et R3 représentent ensemble, avec les deux atomes de carbone auxquels ils sont liés, un cycle cyclopentane,  
 R4 représente un cycle phényle substitué par R41 ou un reste pyridine substituée par R44, où
- R41 représente un reste carboxyle ou carbamoyle, et  
 R44 représente l'hydrogène ou un reste carboxyle ou (alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle,
- 55 R5 représente l'hydrogène,  
 n est 0

et les sels de ces composés.

**EP 0 920 426 B9 (W1B1)**

3. Médicaments contenant un ou plusieurs composés selon la revendication 1 avec des agents auxiliaires et/ou des supports pharmaceutiques classiques.
4. Composés selon la revendication 1, à utiliser dans le traitement de maladies.
5. Utilisation de composés selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments destinés au traitement de maladies des voies respiratoires.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

