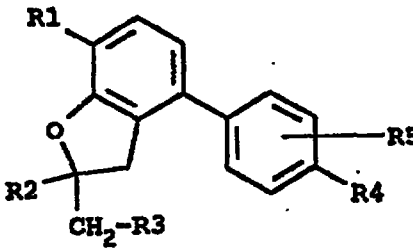




PCT

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

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 307/94, 307/86, A61K 31/34	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/36625 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. November 1996 (21.11.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02031 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Mai 1996 (11.05.96) (30) Prioritätsdaten: 1472/95-0 18. Mai 1995 (18.05.95) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). BÄR, Thomas; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78467 Allensbach (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). THIBAUT, Ulrich; Brühlstrasse 7, D-78462 Konstanz (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE).		(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(54) Title: PHENYL DIHYDROBENZOFURANES (54) Bezeichnung: PHENYLDIHYDROBENZOFURANE (57) Abstract Compounds having the formula (I), in which R1, R2, R3, R4 and R5 have the meanings given in the description, are new and powerful PDE inhibitors. (57) Zusammenfassung Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4 und R5 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame PDE-Hemmstoffe.  (I)		

Phenyldihydrobenzofurane

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Stand der Technik

In der internationalen Patentanmeldung W092/12961 werden Benzamide mit PDE-hemmenden Eigenschaften beschrieben. In der internationalen Patentanmeldung W093/25517 werden trisubstituierte Phenylderivate als selektive PDE-IV-Hemmer offenbart. In der internationalen Patentanmeldung W094/02465 werden Inhibitoren der c-AMP Phosphodiesterase und des TNF beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Phenyldihydrobenzofurane, die sich von den vorveröffentlichten Verbindungen durch eine völlig andersartige Substitution unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

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

R1 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

- R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonylamino, Trifluormethylsulfonylamino, Cyanamino, Nitro, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und
- R5 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet und wobei mindestens einer der Reste R3, R4 und R5 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat, und deren Salze.

1-6C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen seien hierbei beispielsweise genannt der Hexyl-, Isohexyl- (2-Methylpentyl-), Neoheptyl- (2,2-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Als 5-, 6- oder 7-gliedriger, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochener Kohlenwasserstoffring seien der Cyclopentan-, der Cyclohexan-, der Cycloheptan-, der Tetrahydrofuran- und der Tetrahydropyranring genannt. Wenn R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, so liegt eine Spiroverbindung vor.

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

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

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.

Als Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste seien beispielsweise der Methylamino-, der Dimethylamino-, der Ethylamino-, der Diethylamino-, der Propylamino- und der Isopropylaminorest genannt.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Acetylaminorest ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$) genannt.

1-4C-Alkylsulfonylamino steht für einen Sulfonylaminorest der durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise sei der Methylsulfonylaminorest ($-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$) genannt.

Unter Halogen werden erfindungsgemäß Fluor, Chlor, Brom und Iod, vorzugsweise Fluor und Chlor, verstanden.

Mono- und Di-1-4C-alkylaminocarbonyl enthalten neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten Mono- bzw. Di-1-4C-alkylaminoreste. Beispielsweise genannt seien der N-Methyl-, der N,N-Dimethyl-, der N-Ethyl-, der N-Propyl-, der N,N-Diethyl- und der N-Isopropylcarbamoylrest.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-2C-Alkoxy-carbonyl, Nitro, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet und
wobei mindestens einer der Reste R3, R4 und R5 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat,
und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-2C-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff bedeutet,
und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 Methoxy,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,

R4 Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Mono-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff bedeutet,
und deren Salze.

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. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phos-

phorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Glucosäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - 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.

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.

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.

Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich - sofern die Substitutionen $-R_2$ und $-CH_2R_3$ 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.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt I), in denen R_1 , R_2 , R_3 und R_5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, katalytisch dehydriert oder daß man
- b) Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt I), in denen R_1 , R_2 und R_3 die oben genannten Bedeutungen besitzen und X die Gruppe

-B(OH)₂ bedeutet mit einer Verbindung der Formel IV (siehe beigelegtes Formelblatt I), worin R4 und R5 die oben genannten Bedeutungen besitzen und Z Halogen bedeutet, katalytisch kuppelt oder daß man

- c) Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R4 Carboxyl bedeutet, mit Aminen der Formel H-N(R11)R12, worin R11 und R12 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten, umgesetzt, oder daß man
- d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R4 Cyano bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I worin R4 Carbamoyl bedeutet dehydriert, oder daß man
- e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R4 5-Tetrazolyl bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I worin R4 Cyano bedeutet mit einem Azidderivat cycloaddiert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend nach a), b), c), d) oder e) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Gewünschtenfalls können weitere Verbindungen der Formel I in einer dem Fachmann bekannten Weise durch Derivatisierung (insbesondere der Reste R4) in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden (beispielsweise durch Synthese entsprechender Ester aus den Säuren).

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.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylen-

chlorid 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.

Die katalytische Dehydrierung von Verbindungen der Formel II nach Variante a) erfolgt in einer dem Fachmann bekannten Weise in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise Toluol) und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie Palladium auf Aktivkohle, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Die katalytische Kupplung der Boronsäure der Formel III mit dem Arylhalogenid der Formel IV [Variante b)] erfolgt unter Bedingungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind, beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben. Als Arylhalogenide werden dabei vorzugsweise Verbindungen der Formel IV eingesetzt, worin Z die Bedeutung Brom hat.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel I nach Variante c) erfolgt in einer Weise, wie sie dem Fachmann zur Synthese von Carbonsäureamiden bekannt ist. Gewünschtenfalls wird die Carbonsäure der Formel I vor der Aminolyse in ein geeignet aktiviertes Derivat, beispielsweise ein entsprechendes Säurehalogenid, übergeführt. Als Amine der Formel $H-N(R_{11})R_{12}$ die eingesetzt werden seien beispielsweise Ammoniak, Methylamin und Ethylamin genannt.

Die Dehydratisierung analog Variante d) erfolgt ebenfalls auf bekannte Weise in einem geeigneten Lösungsmittel durch Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln wie Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentoxid, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Die Bedingungen der Cycloaddition nach Variante e) sind dem Fachmann ebenfalls bekannt. Als geeignetes Azidderivat wird beispielsweise Tributylzinnazid verwendet.

Verbindungen der Formel II, worin R₁, R₂, R₃ und R₅ die oben genannten Bedeutungen haben, sind beispielsweise durch Addition entsprechender Verbindungen der Formel III, worin X die Bedeutung Lithium hat, an Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt I), worin R₅ die oben genannten Bedeutungen hat, und anschließende Eliminierung von Wasser zugänglich. Zweckmäßigerweise werden Verbindungen der Formel V in teilweise geschützter Form, beispielsweise als Monoethylenketal, eingesetzt und die Schutzgruppe nach erfolgter Umsetzung wieder abgespalten.

Verbindungen der Formel III worin X Lithium bedeutet, sind aus entsprechenden Verbindungen der Formel III worin X Halogen, insbesondere Brom, bedeutet durch Metall-Halogen-Austausch zugänglich.

Verbindungen der Formel III, worin X die Gruppe -B(OH)₂ bedeutet sind aus entsprechenden Verbindungen der Formel III, worin X Lithium bedeutet, durch Umsetzung mit einem Borsäuretrialkylester und anschließender Hydrolyse zugänglich.

Die Verbindungen der Formel III worin X Halogen bedeutet, können gemäß dem allgemeinen Reaktionsschema auf dem beigefügten Formelblatt II hergestellt werden. Die Synthese von Verbindungen der Formel III ist beispielhaft unter "Ausgangsverbindungen" beschrieben. Weitere Verbindungen der Formel III können in analoger Weise hergestellt werden.

Verbindungen der Formeln IV und V sind bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, Sdp. für Siedepunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, THF für Tetrahydrofuran, DMF für N,N-Dimethylformamid und DC für Dünnschichtchromatographie. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

Endprodukte

1. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)phenol

Zu einer Lösung von 0,3 g (1 mmol) der nach A1 hergestellten Verbindung in 5 ml absolutem Toluol gibt man 3 mg 10 %iges Pd/C und kocht für 72 h am Rückfluß. Nach Abkühlen der Lösung wird vom Katalysator abfiltriert und mit ca. 100 ml Methanol nachgewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, die Etherphase mit 100 ml 1N Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase mit 6N Salzsäure auf pH 4 gebracht und mit Ethylether ausgeschüttelt. Anschließend wird die Ethylether-Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Säulenchromatographie ergibt 0,15 g der Titelverbindung als weiß-gräulichen Feststoff vom Schmp. 92-93°C.

2. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäure

0,41 g 2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-boronsäure, 0,36 g 4-Brombenzoesäure und 0,59 g Natriumcarbonat werden unter Stickstoff in einem Gemisch aus 12 ml Toluol, 4,8 ml Wasser und 2,4 ml Ethanol bei RT gerührt. Dann werden 0,04 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) zugegeben und das Gemisch 22 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen werden Ethylacetat und 0,5 N NaOH zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase noch 2 x mit 0,5 N NaOH ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 2 N HCl auf pH 5 angesäuert und der Niederschlag 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in ca. 15 ml Ethylacetat mit Aktivkohle gekocht, heiß über Kieselgel/Celite filtriert und die Lösung abgekühlt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,14 g der Titelverbindung mit Schmp. 240-242°C.

3. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäureamid

0,5 g 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 2) werden in 5 ml abs. Toluol mit 0,2 ml SOCl_2 versetzt und das Gemisch 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer abdestilliert, mit 2 x 5 ml Toluol nachdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das rohe Säurechlorid wird in 5 ml abs. Dioxan gelöst und unter Kühlung zu 2 ml konz. Ammoniaklösung getropft. Nach 1,5 h Rühren bei RT wird mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wird über eine Kieselgelsäule mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (95:5) chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt, eingengt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Es wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,13 g der Titelverbindung mit Schmp. 243-244°C.

4. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäure-N-methylamid

Analog Beispiel 3 wird aus 0,5 g 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäure das Säurechlorid hergestellt und zu 5 ml einer gesättigten Lösung von Methylamin in abs. Dioxan unter Kühlung zugetropft. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wird noch einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (95:5) chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt, eingengt, der Rückstand mit Diisopropylether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0,17 g der Titelverbindung mit Schmp. 143-144°C.

5. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzonitril

1,5 g 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäureamid (Beispiel 3) wird in 60 ml Acetonitril suspendiert und dann 0,5 ml POCl_3 zugegeben. Das Gemisch wird 1 h unter Rückfluß zum Sieden er-

hitzt, abgekühlt und auf Eiswasser gegossen. Es wird mit 1N NaOH neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat (6:1) chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt, eingengt und mit Petrolether/Diisopropylether verrieben. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0,74 g der Titelverbindung mit Schmp. 115-116°C (Zers.).

6. 5-[4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-phenyl]-tetrazol

Eine Lösung von 0,58 g 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzonitril (Beispiel 5) und 0,63 g Tributylzinnazid in 20 ml Ethylenglykolmonomethylether wird 4 Tage unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 35 ml 4 N HCl und 20 ml Toluol versetzt und die Mischung 3,5 h gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, getrocknet, in einem Gemisch aus Petrolether/Ethylacetat (8:2) in der Siedehitze gelöst und heiß filtriert. Der beim Abkühlen auskristallisierte Feststoff wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,15 g der Titelverbindung mit Schmp. 188-189°C (Zers.).

Ausgangsverbindungen

A1. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)cyclohex-4-en-1-on

Zu einer Lösung von 7,4 g (0,021 mol) der nach A2 hergestellten Verbindung in 100 ml Toluol gibt man 50 ml destilliertes Wasser und 2 Spatelspitzen p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und kocht für 2 h am Rückfluß. Nach Abkühlen wird die organische Phase am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 100 ml Aceton aufgenommen und eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Nachdem die Mischung 8 h am Rückfluß gekocht hat, läßt man sie abkühlen, destilliert das Aceton ab, nimmt den Rückstand in Ether auf, versetzt mit 100 ml 1N Natronlauge, trennt die organische Phase ab und extrahiert mit Ether. Nach Vereinigen und Trocknen der organischen Phasen über

Natriumsulfat wird eingeengt und das Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält 5,4 g der Titelverbindung als gelbes Öl. [DC (Nanoplaten, Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) Rf=0,41].

A2. 4-Hydroxy-4-(2,3-dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)cyclohexanonmonoethylenketal

Zu einer Lösung von 9,5 g (0,034 mol) der nach A4 hergestellten Verbindung in 100 ml THF gibt man bei -78°C tropfenweise unter Stickstoff 21,2 ml (0,036 mol) n-Butyllithium und rührt bei dieser Temperatur noch 0,5 h weiter. Anschließend tropft man eine Lösung von 5,3 g (0,034 mol) Cyclohexandionmonoethylenketal bei -78°C zu und rührt anschließend noch 2 h bei -70°C. Nach Aufwärmen auf RT versetzt man mit 100 ml destilliertem Wasser und neutralisiert mit 1N Salzsäure. Es wird von der organischen Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Methylenchlorid zusätzlich extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält 7,1 g der Titelverbindung als gelbes Öl. [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) Rf=0,16].

A3. 2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-boronsäure

Zu einer Lösung von 6,5 g 4-Brom-2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan in 100 ml abs. THF tropft man bei -78°C unter Stickstoff 16,6 ml einer 1,6 N Butyllithiumlösung in Hexan. Es wird 2 h bei -78°C gerührt und dann 7,7 ml Borsäuretrimethylester zugetropft und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von 75 ml 1 N Salzsäurelösung wird über Nacht gerührt, dann die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch 2 x mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren, Einengen und Trocknen im Vakuum erhält man 5,5 g der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird.

A4. 4-Brom-2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan

Zu einer Lösung von 8,4 g (0,03 mol) der nach A5 hergestellten Verbindung in 100 ml absolutem Toluol gibt man 9,0 g Amberlyst 15 und rührt die Mi-

schung für 10 h bei 100°C. Nach Abkühlen der Mischung wird vom H⁺-Ionenaustauscher abfiltriert und mit 100 ml Methanol nachgewaschen. Nach Einengen der organischen Phase und Säulenchromatographie des erhaltenen Rückstandes erhält man 7,4 g der Titelverbindung als gelbes Öl. [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) Rf=0,72].

A5. 2-(Cyclopent-1-enylmethyl)-3-hydroxy-4-methoxybrombenzol

Zu einer Suspension von 26,5 g (0,074 mol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 200 ml absolutem THF gibt man bei -78°C unter Stickstoff tropfenweise 52,1 ml (0,082 mol) n-Butyllithium (1,6 N in Hexan). Anschließend wird die Suspension auf -30°C erwärmt, wobei die Suspension in Lösung geht. Nach erneutem Abkühlen auf -70°C tropft man eine Lösung von 19,2 g (0,067 mol) der nach A6 hergestellten Verbindung in 200 ml absolutem THF unter Stickstoff zu. Anschließend wird auf -10°C erwärmt und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) Rf (Methylenverbindung) =0,81]. Nach Erwärmung auf RT wird die Mischung von Feststoffen abfiltriert, das Filtrat mit 3 x 200 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und 2 x 200 ml destilliertem Wasser ausgeschüttelt. Nach Vereinigung der organischen Phasen, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen bis zur Trockne wird der Rückstand in 50 ml Chinolin aufgenommen und 1 h bei 195-205°C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung gibt man 400 ml Ethylether zu und schüttelt das Chinolin mit 4 x 200 ml 2N Salzsäure aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes ergibt sich eine Ausbeute von 8,4 g der Titelverbindung als rotbraunes Öl. [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) Rf=0,65].

A6. 4-Methoxy-3-(2-oxocyclopentyl)oxy)-brombenzol

Zu einer Lösung von 20 g (0,1 mol) 3-Hydroxy-4-methoxybrombenzol in 300 ml absolutem DMF gibt man 17,7 g (0,15 mol) 2-Chlorcyclopentanon und 41,4 g (0,3 mol) Kaliumcarbonat und rührt 12 h bei RT. Nach Abfiltrieren der Feststoffe wird das Filtrat eingengt, in 500 ml Ethylether aufgenommen und mit 3 x 200 ml destilliertem Wasser ausgeschüttelt. Säulenchromatographie ergibt 21,1 g der Titelverbindung als braunes Öl [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) Rf=0,47].

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-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. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von 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.

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), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematodes, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immun-

systems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

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

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

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Ver-

bindungen (= 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.

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.

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

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

Die erfindungsgemäßen 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 0,5 mg/kg. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie liegt zwischen 0,05 und 2 mg pro Tag.

Biologische Untersuchungen

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" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere 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 erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP 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_i . Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1991, 344, 682-690; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 1990, 86, 801-808; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 1993, 230, 9-14).

1. Hemmung der PDE IV-Aktivität

Methodik

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.

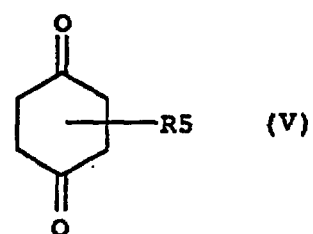
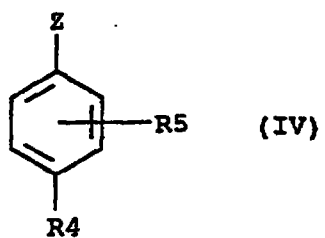
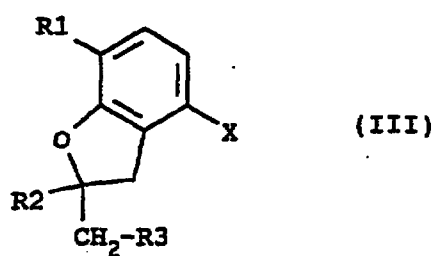
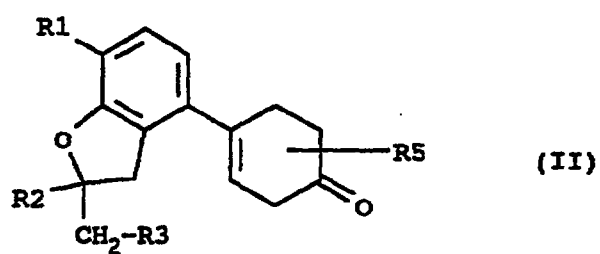
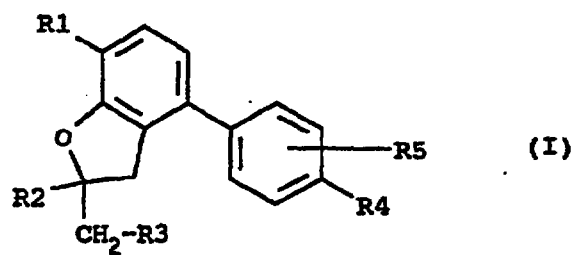
Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

Tabelle A

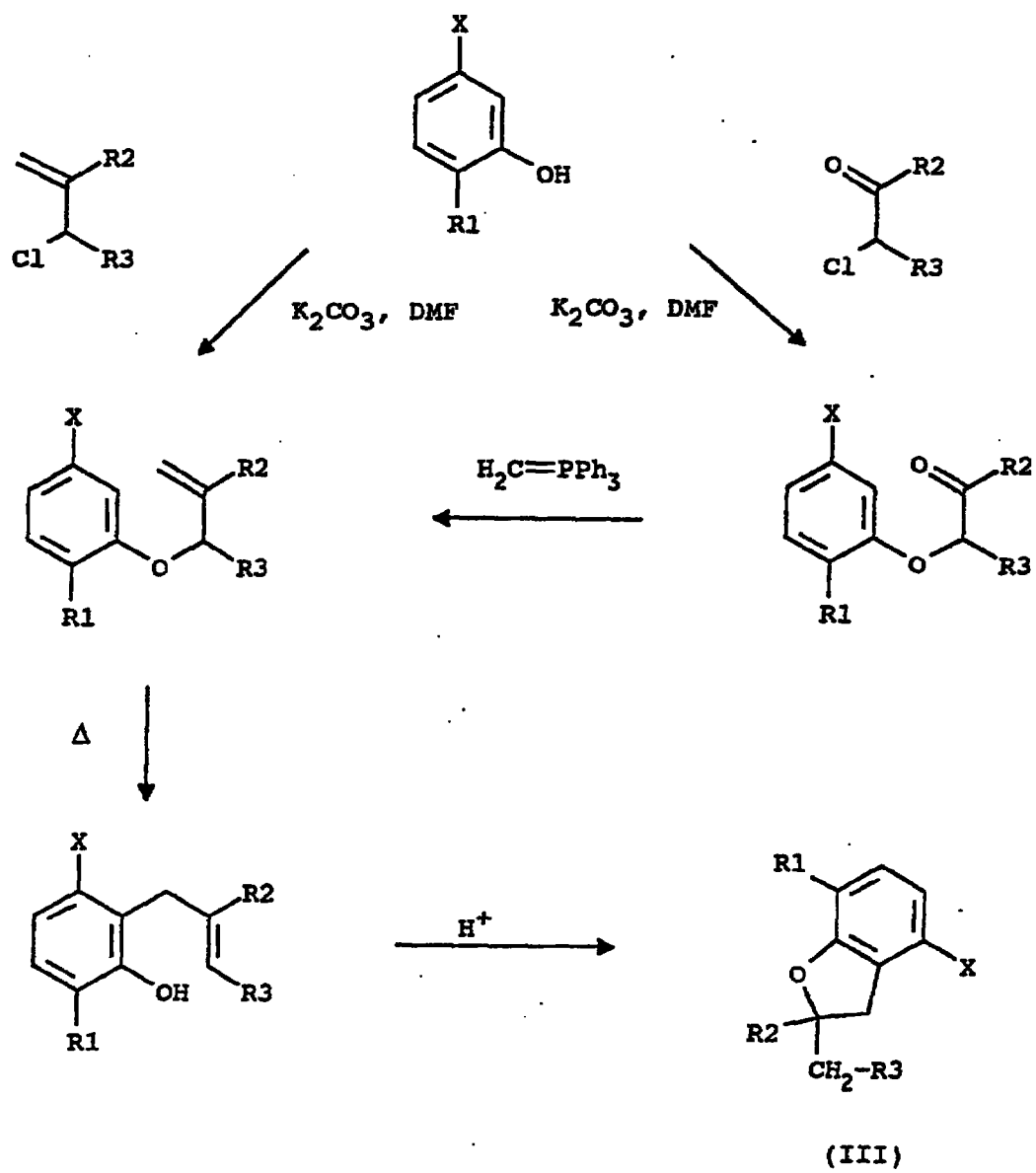
Hemmung der PDE IV-Aktivität

Verbindung	$-\log IC_{50}$
1	6,99
2	7,84
3	7,98
4	6,90
5	8,08

FORMELBLATT I

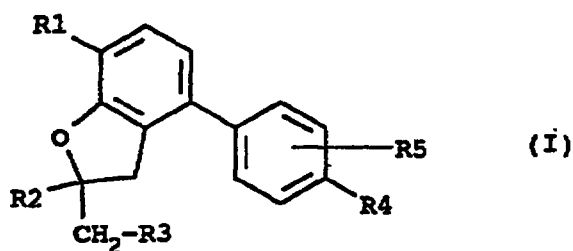


FORMELBLATT II



Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R1 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonylamino, Trifluormethylsulfonylamino, Cyanamino, Nitro, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet und wobei mindestens einer der Reste R3, R4 und R5 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat,

und deren Salze.

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

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und



R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-2C-Alkoxycarbonyl, Nitro, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet und
wobei mindestens einer der Reste R3, R4 und R5 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat,
und deren Salze.

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

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-2C-Alkoxycarbonyl, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff bedeutet,
und deren Salze.

4. Verbindung 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 Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Mono-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

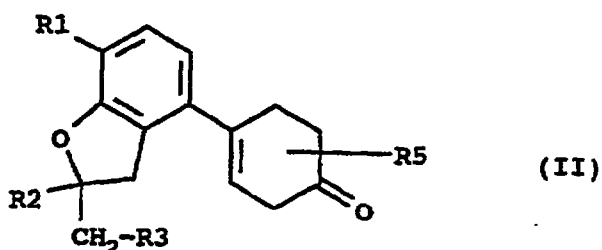
R5 Wasserstoff bedeutet,
und deren Salze.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II,

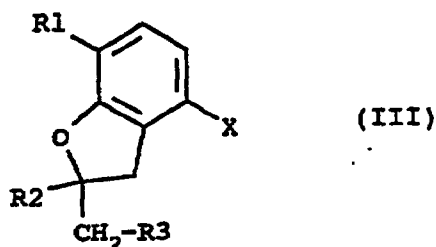


* C L N S *

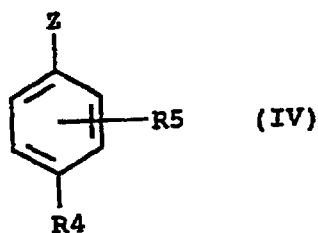


in denen R1, R2, R3 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, katalytisch dehydriert oder daß man

b) Verbindungen der Formel III,



in denen R1, R2 und R3 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und X die Gruppe $-B(OH)_2$ bedeutet mit einer Verbindung der Formel IV,



worin R4 und R5 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und Z Halogen bedeutet, katalytisch kuppelt oder daß man

c) Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R4 Carboxyl bedeutet, mit Aminen der Formel $H-N(R_{11})R_{12}$, worin R11 und R12 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten, umgesetzt, oder daß man



d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R4 Cyano bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I worin R4 Carbamoyl bedeutet dehydratisiert, oder daß man

e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R4 5-Tetrazolyl bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I worin R4 Cyano bedeutet mit einem Azidderivat cycloaddiert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend nach a), b), c), d) oder e) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

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

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

8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

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

10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Dermatosen.



PhenyldihydrobenzofuransTechnical field

The invention relates to novel compounds which
5 are used in the pharmaceutical industry for the
production of medicaments.

Prior art

International Patent Application WO92/12961
10 describes benzamides having PDE inhibiting properties.
International Patent Application WO93/25517 discloses
trisubstituted phenyl derivatives as selective PDE IV
inhibitors. International Patent Application WO94/02465
describes inhibitors of c-AMP phosphodiesterase and of
15 TNF.

Description of the invention

It has now been found that the
phenyldihydrobenzofurans described in greater detail
20 below, which differ from the previously published
compounds by a completely different type of
substitution, have surprising and particularly
advantageous properties.

The invention thus relates to compounds of the
25 formula I (see attached formula sheet I), in which

R1 is 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy, 3-7C-cycloalkyl-
methoxy, benzyloxy or 1-4C-alkoxy which is
completely or partially substituted by fluorine,

R2 is 1-4C-alkyl and

30 R3 is hydrogen or 1-4C-alkyl,
or

R2 and R3, together and including the two carbon atoms
to which they are bonded, are a 5-, 6- or 7-
membered hydrocarbon ring, if desired interrupted
35 by an oxygen atom,

R4 is hydrogen, hydroxyl, carboxyl, 1-4C-alkoxy-
carbonyl, amino, mono- or di-1-4C-alkylamino, 1-
4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-alkylsulphonylamino,
trifluoromethylsulphonylamino, cyanoamino, nitro,

cyano, mono- or di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-tetrazolyl or carbamoyl and

R5 is hydrogen, hydroxyl, 1-4C-alkoxy or halogen and where at least one of the radicals R3, R4 and R5

5 has a meaning other than hydrogen, and their salts.

1-6C-Alkoxy represents a radical which, in addition to the oxygen atom, contains a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms. 10 Alkyl radicals having 1 to 6 carbon atoms which may be mentioned here are, for example, the hexyl, isohexyl (2-methylpentyl), neohexyl (2,2-dimethylbutyl), pentyl, isopentyl (3-methylbutyl), neopentyl (2,2-dimethylpropyl), butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 15 propyl, isopropyl, ethyl and methyl radicals.

3-7C-Cycloalkoxy represents, for example, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and cycloheptyloxy, of which cyclopropyloxy, cyclobutyloxy and cyclopentyloxy are preferred.

20 3-7C-Cycloalkylmethoxy represents, for example, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, cyclopentylmethoxy, cyclohexylmethoxy and cycloheptylmethoxy, of which cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy and cyclopentylmethoxy are preferred.

25 1-4C-Alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine which may be mentioned, for example, are [sic] the 1,2,2-trifluoroethoxy, the 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, the perfluoroethoxy and in particular the 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, the 30 trifluoro-methoxy, the 2,2,2-trifluoroethoxy and the difluoro-methoxy radicals.

A 5-, 6- or 7-membered hydrocarbon ring, if desired interrupted by an oxygen atom, which may be mentioned is the cyclopentane, the cyclohexane, the 35 cycloheptane, the tetrahydrofuran and [sic] the tetrahydropyran ring. If R2 and R3, together and including the two carbon atoms to which they are bonded, form a 5-, 6- or 7-membered ring, then a spiro compound is present.

1-4C-Alkyl represents straight-chain or branched alkyl radicals having 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl, ethyl and methyl radicals.

1-4C-Alkoxy represents a radical which, in addition to the oxygen atom, contains one of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals. Examples which may be mentioned are the methoxy and the ethoxy radicals.

1-4C-Alkoxy carbonyl represents a carbonyl group to which one of the abovementioned 1-4C-alkoxy radicals is bonded. Examples which may be mentioned are the methoxycarbonyl ($\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$) and the ethoxycarbonyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$) radicals.

Mono- or di-1-4C-alkylamino radicals which may be mentioned, for example, are the methylamino, the dimethylamino, the ethylamino, the diethylamino, the propylamino and the isopropylamino radicals.

A 1-4C-alkylcarbonylamino radical which may be mentioned, for example, is the acetylamino radical ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$).

1-4C-Alkylsulphonylamino represents a sulphonylamino radical which is substituted by one of the abovementioned 1-4C-alkyl radicals. An example which may be mentioned is the methylsulphonylamino radical ($-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$).

According to the invention, halogen is understood as meaning fluorine, chlorine, bromine and iodine, preferably fluorine and chlorine.

In addition to the carbonyl group, mono- and di-1-4C-alkylaminocarbonyl contain one of the abovementioned mono- or di-1-4C-alkylamino radicals. Examples which may be mentioned are the N-methyl, N,N-dimethyl, the N-ethyl, the N-propyl, the N,N-diethyl and the N-isopropylcarbonyl radicals.

Compounds of the formula I to be emphasized are those in which

- R1 is 1-4C-alkoxy, 3-5C-cycloalkoxy, 3-5C-cycloalkyl-methoxy or 1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,
R2 is 1-4C-alkyl and
5 R3 is hydrogen or 1-4C-alkyl,
or
R2 and R3, together and including the two carbon atoms to which they are bonded, are a cyclopentane, cyclohexane, tetrahydrofuran or tetrahydropyran
10 ring,
R4 is hydrogen, hydroxyl, carboxyl, 1-2C-alkoxy-carbonyl, nitro, cyano, mono- or di-1-4C-alkyl-aminocarbonyl, 5-tetrazolyl or carbamoyl and
R5 is hydrogen, hydroxyl, methoxy or ethoxy and
15 where at least one of the radicals R3, R4 and R5 has a meaning other than hydrogen,
and their salts.

Preferred compounds of the formula I are those in which

- 20 R1 is 1-4C-alkoxy, 3-5C-cycloalkoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,
R2 and R3, together and including the two carbon atoms to which they are bonded, are a cyclopentane or
25 cyclohexane ring,
R4 is hydrogen, hydroxyl, carboxyl, 1-2C-alkoxycarbonyl, cyano, mono- or di-1-4C-alkyl-aminocarbonyl, 5-tetrazolyl or carbamoyl and
R5 is hydrogen,
30 and their salts.

Particularly preferred compounds of the formula I are those in which

- R1 is methoxy,
R2 and R3, together and including the two carbon atoms
35 to which they are bonded, are a cyclopentane ring,
R4 is hydroxyl, carboxyl, cyano, mono-1-4C-alkyl-aminocarbonyl, 5-tetrazolyl or carbamoyl and
R5 is hydrogen,
and their salts.

Suitable salts of compounds of the formula I - depending on substitution - are all acid addition salts or all salts with bases. Particular mention may be made of the pharmacologically tolerable salts of the inorganic and organic acids customarily used in pharmacy. Those which are suitable are, on the one hand, water-soluble and water-insoluble acid addition salts with acids such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid, sulphuric acid, acetic acid, citric acid, D-gluconic acid, benzoic acid, 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid, butyric acid, sulphosalicylic acid, maleic acid, lauric acid, malic acid, fumaric acid, succinic acid, oxalic acid, tartaric acid, embonic acid, stearic acid, toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid or 3-hydroxy-2-naphthoic acid, where the acids are employed in salt preparation - depending on whether a mono- or polybasic acid is concerned and depending on which salt is desired - in an equimolar quantitative ratio or one differing therefrom.

On the other hand, salts with bases are also suitable. Examples of salts with bases which may be mentioned are alkali metal (lithium, sodium, potassium) or calcium, aluminium, magnesium, titanium, ammonium, meglumine or guanidinium salts, where here too the bases are employed in salt preparation in an equimolar quantitative ratio or one differing therefrom.

Pharmacologically intolerable salts which can be initially obtained as process products, for example, in the preparation of the compounds according to the invention on an industrial scale, are converted into pharmacologically tolerable salts by processes known to the person skilled in the art.

The compounds of the formula I - if the substitutions [sic] -R₂ and -CH₂R₃ are not identical - are chiral compounds. The invention therefore includes both the pure enantiomers and their mixtures in any

mixing ratio, including the racemates. The enantiomers can be separated in a manner known per se (for example by preparation and separation of corresponding diastereo-isomeric compounds).

5 The invention further relates to a process for the preparation of the compounds of the formula I and their salts. The process is characterized in that

10 a) compounds of the formula II (see attached formula sheet I), in which R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated above, are catalytically dehydrogenated or in that

15 b) compounds of the formula III (see attached formula sheet I), in which R1, R2 and R3 have the abovementioned meanings and X is the group $-B(OH)_2$ are catalytically coupled with a compound of the formula IV (see attached formula sheet I) in which R4 and R5 have the abovementioned meanings and Z is halogen, or in that

20 c) compounds of the formula I in which R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated above and R4 is carboxyl, are reacted with amines of the formula $H-N(R11)R12$, in which R11 and R12 independently of one another are hydrogen or 1-4C-alkyl, or in that

25 d) for the preparation of compounds of the formula I in which R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated above and R4 is cyano, corresponding compounds of the formula I in which R4 is carbamoyl are dehydrated, or in that

30 e) for the preparation of compounds of the formula I in which R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated above and R4 is 5-tetrazolyl, corresponding compounds of the formula I in which R4 is cyano are subjected to cycloaddition with an azide derivative,

and in that, if desired, compounds of the formula I obtained according to a), b), c), d) or e) are then converted into their salts, or in that salts of the compounds of the formula I obtained are converted into the free compounds.

If desired, further compounds of the formula I can be converted into other compounds of the formula I (for example by synthesis of corresponding esters from the acids) by derivatization (in particular of the radicals R4) in a manner known to the person skilled in the art.

The substances according to the invention are isolated and purified in a manner known per se, e.g. by distilling off the solvent in vacuo and recrystallizing the residue obtained from a suitable solvent or subjecting it to one of the customary purification methods, such as, for example, column chromatography on suitable support material.

Salts are obtained by dissolving the free compound in a suitable solvent, e.g. in a chlorinated hydrocarbon, such as methylene chloride or chloroform, or a low molecular weight aliphatic alcohol (ethanol, isopropanol) which contains the desired acid or base, or to which the desired acid or base is then added. The salts are obtained by filtering, reprecipitating, precipitating with a non-solvent for the addition salt or by evaporating the solvent. Salts obtained can be converted by alkalization or by acidification into the free compounds which, in turn, can be converted into salts. In this manner, pharmacologically non-tolerable salts can be converted into pharmacologically tolerable salts.

The catalytic dehydrogenation of compounds of the formula II according to variant a) is carried out in a manner known to the person skilled in the art in a suitable solvent (for example toluene) and in the presence of a suitable catalyst such as palladium on

active carbon, preferably at elevated temperature, in particular at the boiling temperature of the solvent.

The catalytic coupling of the boronic acid of the formula III with the aryl halide of the formula IV
5 [variant b)] is carried out under conditions such as are known to the person skilled in the art, for example as described in the following examples. Aryl halides employed here are preferably compounds of the formula IV in which Z has the meaning bromine.

10 The reaction of compounds of the formula I according to variant c) is carried out in a manner such as is known to the person skilled in the art for the synthesis of carboxamides. If desired, the carboxylic acid of the formula I is converted before aminolysis
15 into a suitably activated derivative, for example a corresponding acid halide. Amines of the formula H-N(R11)R12 employed which may be mentioned are, for example, ammonia, methylamine and ethylamine.

Dehydration analogously to variant d) is
20 likewise carried out in a known manner in a suitable solvent by treatment with dehydrating agents such as phosphorus oxychloride or phosphorus pentoxide, preferably at elevated temperature, in particular at the boiling temperature of the solvent used.

25 The conditions of the cycloaddition according to variant e) are likewise known to the person skilled in the art. A suitable azide derivative used is, for example, tributyltin azide.

Compounds of the formula II in which R1, R2, R3
30 and R5 have the abovementioned meanings are accessible, for example, by addition of corresponding compounds of the formula III in which X has the meaning lithium to compounds of the formula V (see attached formula sheet I) in which R5 has the abovementioned meanings, and
35 subsequent elimination of water. Expediently, compounds of the formula V are employed in partially protected form, for example as a monoethylene ketal, and the protective group is removed again after reaction has taken place.

Compounds of the formula III in which X is lithium are accessible from corresponding compounds of the formula III in which X is halogen, in particular bromine, by metal-halogen exchange.

5 Compounds of the formula III in which X is the group $-B(OH)_2$ are accessible from corresponding compounds of the formula III in which X is lithium by reaction with a trialkyl borate and subsequent hydrolysis.

10 The compounds of the formula III in which X is halogen can be prepared according to the general reaction scheme on the attached formula sheet II. The synthesis of compounds of the formula III is described by way of example under "starting compounds". Further
15 compounds of the formula III can be prepared in an analogous manner.

Compounds of the formulae IV and V are known or can be prepared in a known manner.

20 The following examples illustrate the invention in greater detail without restricting it. In the examples, m.p. stands for melting point, b.p. for boiling point, h for hour(s), RT for room temperature, THF for tetrahydrofuran, DMF for N,N-dimethylformamide and TLC for thin-layer chromatography. The invention
25 preferably relates to the compounds and their salts mentioned in the examples.

Examples

Final products

- 5 1. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)phenol

3 mg of 10% strength Pd/C are added to a solution of 0.3 g (1 mmol) of the compound prepared according to A1 in 5 ml of absolute toluene and the mixture is refluxed for 72 h. After cooling the solution, the catalyst is filtered off and washed with about 100 ml of methanol. The organic phases are combined and concentrated to dryness, the residue is taken up in ether, the ether phase is extracted by shaking with 100 ml of 1N sodium hydroxide solution, the organic phase is separated off, and the aqueous phase is brought to pH 4 using 6N hydrochloric acid and extracted by shaking with ethyl ether. The ethyl ether phase is then dried over sodium sulphate and evaporated in a rotary evaporator. Column chromatography affords 0.15 g of the title compound as a greyish-white solid of m.p. 92-93°C.

- 25 2. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)benzoic acid

0.41 g of 2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentane-4-boronic acid, 0.36 g of 4-bromobenzoic acid and 0.59 g of sodium carbonate are stirred at RT under nitrogen in a mixture of 12 ml of toluene, 4.8 ml of water and 2.4 ml of ethanol. 0.04 g of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) is then added and the mixture is heated to boiling for 22 h. After cooling, ethyl acetate and 0.5 N NaOH are added. The phases are separated and the organic phase is extracted a further 2x by shaking with 0.5 N NaOH. The combined aqueous phases are acidified to pH 5 using 2 N HCl and the precipitate is extracted 2x with ethyl

acetate. The combined organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and concentrated. The residue is boiled with active carbon in about 15 ml of ethyl acetate, filtered hot
5 through silica gel/Celite, and the solution is cooled. The crystallized product is filtered off with suction, washed with ether and dried. 0.14 g of the title compound of m.p. 240-242°C is obtained.

10 3. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)benzamide

0.5 g of 4-(2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)benzoic acid (Example 2) is
15 treated with 0.2 ml of SOCl₂ in 5 ml of abs. toluene and the mixture is heated to boiling for 2 h. After cooling, the solvent is distilled off in vacuo in a rotary evaporator, and the residue is redistilled with 2 x 5 ml of toluene and dried in vacuo. The crude acid
20 chloride is dissolved in 5 ml of abs. dioxane and added dropwise with cooling to 2 ml of conc. ammonia solution. After stirring at RT for 1.5 h, the mixture is diluted with water, and the precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried. For
25 purification, it is chromatographed on a silica gel column using CH₂Cl₂/EtOH (95:5). The chromatographically pure fractions are combined and concentrated and the residue is crystallized from ethanol. It is filtered off with suction, washed with ethanol and dried. 0.13 g
30 of the title compound of m.p. 243-244°C is obtained.

4. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)benzoic acid N-methylamide

35 Analogously to Example 3, the acid chloride is prepared from 0.5 g of 4-(2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)benzoic acid and added dropwise with cooling to 5 ml of a saturated solution of methylamine in abs. dioxane. The mixture is

concentrated in a rotary evaporator and the residue is partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase is washed once more with water, dried over sodium sulphate and concentrated. The residue is chromatographed on a silica gel column using CH₂Cl₂/EtOH (95:5). The chromatographically pure fractions are combined and concentrated, and the residue is crystallized using diisopropyl ether, filtered off with suction and dried. 0.17 g of the title compound of m.p. 143-144°C is obtained.

5. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)benzonitrile

1.5 g of 4-(2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)benzamide (Example 3) is [sic] suspended in 60 ml of acetonitrile and 0.5 ml of POCl₃ is then added. The mixture is heated to boiling under reflux for 1 h, cooled and poured onto ice water. It is neutralized with 1 N NaOH and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water, dried over sodium sulphate and concentrated. The residue is chromatographed on a silica gel column using petroleum ether/ethyl acetate (6:1). The chromatographically pure fractions are combined and concentrated, and the residue is triturated with petroleum ether/diisopropyl ether. The solid is filtered off with suction and dried. 0.74 g of the title compound of m.p. 115-116°C (dec.) is obtained.

6. 5-[4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)phenyl]tetrazole

A solution of 0.58 g of 4-(2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)benzonitrile (Example 5) and 0.63 g of tributyltin azide in 20 ml of ethylene glycol monomethyl ether is heated to boiling under reflux for 4 days. After cooling, it is treated with 35 ml of 4 N HCl and 20 ml of toluene and

the mixture is stirred for 3.5 h. The solid is filtered off with suction, dried and dissolved in a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (8:2) at boiling heat, and the solution is filtered hot. The solid
5 crystallized on cooling is filtered off with suction, washed and dried. 0.15 g of the title compound of m.p. 188-189°C (dec.) is obtained.

Starting compounds

10

A1. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)cyclohex-4-en-1-one

50 ml of distilled water and 2 spatula tipfuls
15 of p-toluenesulphonic acid monohydrate are added to a solution of 7.4 g (0.021 mol) of the compound prepared according to A2 in 100 ml of toluene and the mixture is refluxed for 2 h. After cooling, the organic phase is stripped off in a rotary evaporator, the residue is
20 taken up in 100 ml of acetone and a spatula tipful of p-toluenesulphonic acid is added. After the mixture has refluxed for 8 h, it is allowed to cool, the acetone is distilled off, the residue is taken up in ether, the solution is treated with 100 ml of 1 N sodium hydroxide
25 solution, and the organic phase is separated off and extracted with ether. After combining and drying the organic phases over sodium sulphate, the solution is concentrated and the product is purified by column chromatography. 5.4 g of the title compound are
30 obtained as a yellow oil. [TLC (nanoplates, petroleum ether/ethyl acetate 6:4) $R_f = 0.41$].

A2. 4-Hydroxy-4-(2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)cyclohexanone monoeth-
35 ylene ketal

21.2 ml (0.036 mol) of n-butyllithium are added dropwise under nitrogen at -78°C to a solution of 9.5 g (0.034 mol) of the compound prepared according to A4 in

100 ml of THF and the mixture is additionally stirred at this temperature for a further 0.5 h. A solution of 5.3 g (0.034 mol) of cyclohexanedione monoethylene ketal is then added dropwise at -78°C and the mixture
5 is subsequently stirred at -70°C for a further 2 h. After warming to RT, it is treated with 100 ml of distilled water and neutralized with 1 N hydrochloric acid. The organic phase is separated off and the aqueous phase is additionally extracted with methylene
10 chloride. The organic phases are combined and dried over sodium sulphate, concentrated and purified by column chromatography. 7.1 g of the title compound are obtained as a yellow oil. [TLC (petroleum ether/ethyl acetate 6:4) R_f = 0.16].

15

A3. 2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentane-4-boronic acid

16.6 ml of a 1.6 N butyllithium solution in
20 hexane are added dropwise at -78°C under nitrogen to a solution of 6.5 g of 4-bromo-2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentane in 100 ml of abs. THF. The mixture is stirred at -78°C for 2 h and 7.7 ml of trimethyl borate are then added dropwise and the
25 mixture is warmed to RT in the course of 2 h. After addition of 75 ml of 1 N hydrochloric acid solution, the mixture is stirred overnight, then the phases are separated and the aqueous phase is extracted a further 2x with diethyl ether. The combined organic phases are
30 washed with water and saturated NaCl solution and dried over magnesium sulphate. After filtering, concentrating and drying in vacuo, 5.5 g of the title compound are obtained as a crude product which is reused without further purification.

35

A4. 4-Bromo-2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentane

9.0 g of Amberlyst 15 is added to a solution of 8.4 g (0.03 mol) of the compound prepared according to A5 in 100 ml of absolute toluene and the mixture is stirred for 10 h at 100°C. After cooling the mixture, the H⁺ ion exchanger is filtered off and washed with 100 ml of methanol. After concentrating the organic phase and column chromatography of the residue obtained, 7.4 g of the title compound are obtained as a yellow oil. [TLC (petroleum ether/ethyl acetate 6:4) R_f = 0.72].

A5. 2-(Cyclopent-1-enylmethyl)-3-hydroxy-4-methoxy-bromobenzene

52.1 ml (0.082 mol) of n-butyllithium (1.6 N in hexane) are added dropwise at -78°C under nitrogen to a suspension of 26.5 g (0.074 mol) of methyltriphenylphosphonium bromide in 200 ml of absolute THF. The suspension is then warmed to -30°C, the suspension going into solution. After cooling to -70°C again, a solution of 19.2 g (0.067 mol) of the compound prepared according to A6 in 200 ml of absolute THF is added dropwise under nitrogen. The mixture is then warmed to -10°C and stirred at this temperature for 5 h. [TLC (petroleum ether/ethyl acetate 6:4) R_f (methylene compound) = 0.81]. After warming to RT, solids are filtered off from the mixture, and the filtrate is extracted by shaking with 3 x 200 ml of half-saturated sodium chloride solution and 2 x 200 ml of distilled water. After combining the organic phases, drying over sodium sulphate and concentrating to dryness, the residue is taken up in 50 ml of quinoline and stirred at 195-205°C for 1 h. After cooling the solution, 400 ml of ethyl ether are added and the quinoline is extracted by shaking with 4 x 200 ml of 2 N hydrochloric acid. The organic phases are combined, dried over sodium sulphate and concentrated. After column chromatography of the residue, a yield of 8.4 g of the title compound results

as a red-brown oil. [TLC (petroleum ether/ethyl acetate 6:4) R_f = 0.65].

A6. 4-Methoxy-3-(2-oxocyclopentyloxy)bromobenzene

5

17.7 g (0.15 mol) of 2-chlorocyclopentanone and 41.4 g (0.3 mol) of potassium carbonate are added to a solution of 20 g (0.1 mol) of 3-hydroxy-4-methoxy-bromobenzene in 300 ml of absolute DMF and the mixture
10 is stirred at RT for 12 h. After filtering off the solids, the filtrate is concentrated, the residue is taken up in 500 ml of ethyl ether and the solution is extracted by shaking with 3x 200 ml of distilled water. Column chromatography affords 21.1 g of the title
15 compound as a brown oil [TLC (petroleum ether/ethyl acetate 6:4) R_f = 0.47].

Commercial utility

20 The compounds according to the invention have valuable pharmacological properties which make them commercially utilizable. As selective cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) inhibitors (namely of type IV), they are suitable on the one hand as bronchial
25 therapeutics (for the treatment of airway obstructions on account of their dilating but also on account of their respiratory rate- or respiratory drive-increasing action) and for the elimination of erectile dysfunction on account of the vasodilating action, but on the other
30 hand especially for the treatment of disorders, in particular of an inflammatory nature, e.g. of the airways (asthma prophylaxis), of the skin, of the intestine, of the eyes and of the joints which are mediated by mediators such as histamine, PAF (platelet-
35 activating factor), arachidonic acid derivatives such as leuko-trienes and prostaglandins, cytokines, interleukins, chemokines, alpha-, beta- and gamma-interferon, tumour necrosis factor (TNF) or oxygen free radicals and proteases. In this connection, the

compounds according to the invention are distinguished by a low toxicity, a good enteral absorption (high bioavailability), a large therapeutic breadth and the absence of significant side effects.

5 On account of their PDE-inhibiting properties, the compounds according to the invention can be employed in human and veterinary medicine as therapeutics, where they can be used, for example, for the treatment and prophylaxis of the following illnesses:

10 acute and chronic (in particular inflammatory and allergen-induced) airway disorders of various origins (bronchitis, allergic bronchitis, bronchial asthma); dermatoses (especially of proliferative, inflammatory and allergic type) such as, for example, psoriasis

15 (vulgaris), toxic and allergic contact eczema, atopic eczema, seborrhoeic eczema, lichen simplex, sunburn, pruritus in the anogenital region, alopecia areata, hypertrophic scars, discoid lupus erythematosus, follicular and widespread pyodermias, endogenous and

20 exogenous acne, acne rosacea and also other proliferative, inflammatory and allergic skin disorders; disorders which are based on an excessive release of TNF and leukotrienes, i.e., for example, disorders of the arthritic type (rheumatoid arthritis, rheumatoid

25 spondylitis, osteoarthritis and other arthritic conditions), disorders of the immune system (AIDS, multiple sclerosis), types of shock [septic shock, endotoxin shock, gram-negative sepsis, toxic shock syndrome and ARDS (adult respiratory distress syndrome)] and also

30 generalized inflammations in the gastrointestinal region (Crohn's disease and ulcerative colitis); disorders which are based on allergic and/or chronic, faulty immunological reactions in the region of the upper airways (pharynx, nose) and of the adjacent

35 regions (paranasal sinuses, eyes), such as, for example, allergic rhinitis/sinusitis, chronic rhinitis/sinusitis, allergic conjunctivitis and also nasal polyps; but also disorders of the heart which can be treated by PDE

inhibitors, such as, for example, cardiac insufficiency, or disorders which can be treated on account of the tissue-relaxant action of the PDE inhibitors, such as, for example, erectile dysfunction
5 or colics of the kidneys and of the ureters in connection with kidney stones; or alternatively disorders of the CNS, such as, for example, depressions or arteriosclerotic dementia.

The invention furthermore relates to a method
10 for the treatment of mammals, including humans, who are suffering from one of the abovementioned illnesses. The method is characterized in that a therapeutically active and pharmacologically tolerable amount of one or more of the compounds according to the invention is
15 administered to the sick mammal.

The invention further relates to the compounds according to the invention for use in the treatment and/or prophylaxis of the illnesses mentioned.

The invention likewise relates to the use of
20 the compounds according to the invention for the production of medicaments which are employed for the treatment and/or prophylaxis of the illnesses mentioned.

The invention furthermore relates to medica-
25 ments for the treatment and/or prophylaxis of the illnesses mentioned, which contain one or more of the compounds according to the invention.

The medicaments are prepared by methods known per se and familiar to the person skilled in the art.
30 As medicaments, the compounds according to the invention (= active compounds) are either employed as such, or preferably in combinations with suitable pharmaceutical auxiliaries, e.g. in the form of tablets, coated tablets, capsules, suppositories,
35 patches, emulsions, suspensions, gels or solutions, the active compound content advantageously being between 0.1 and 95 %.

The auxiliaries which are suitable for the desired pharmaceutical formulations are familiar to the

person skilled in the art on the basis of his expert knowledge. Besides solvents, gel-forming agents, ointment bases and other active compound vehicles, it is possible to use, for example, antioxidants, dispersing agents, emulsifiers, preservatives, solubilizers or permeation promoters.

For the treatment of disorders of the respiratory tract, the compounds according to the invention are preferably also administered by inhalation. To do this, these are either administered directly as a powder (preferably in micronized form) or by atomization of solutions or suspensions which contain them. With respect to the preparations and administration forms, reference is made, for example, to the details in European Patent 163 965.

For the treatment of dermatoses, the compounds according to the invention are in particular used in the form of those medicaments which are suitable for topical application. For the production of the medicaments, the compounds according to the invention (= active compounds) are preferably mixed with suitable pharmaceutical auxiliaries and additionally processed to give suitable pharmaceutical formulations. Suitable pharmaceutical formulations which may be mentioned are, for example, powders, emulsions, suspensions, sprays, oils, ointments, fatty ointments, creams, pastes, gels or solutions.

The medicaments according to the invention are prepared by processes known per se. The dosage of the active compounds is carried out in the order of magnitude customary for PDE inhibitors. Thus topical application forms (such as, for example, ointments) for the treatment of dermatoses contain the active compounds in a concentration of, for example, 0.1-99%. The dose for administration by inhalation is customarily between 0.01 and 0.5 mg/kg. The customary dose in the case of systemic therapy is between 0.05 and 2 mg [sic] per day.

Biological investigations

In the investigation of PDE IV inhibition at the cellular level, the activation of inflammatory cells has particular importance. As an example, the FMLP (N-formylmethionylleucylphenylalanine)-induced superoxide production of neutrophilic granulocytes may be mentioned, which can be measured as luminol-potentiated chemoluminescence. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA and Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substances which inhibit chemoluminescence and also cytokine secretion and the secretion of proinflammatory mediators in inflammatory cells, in particular neutrophilic and eosinophilic granulocytes, are those which inhibit PDE IV. This isoenzyme of the phosphodiesterase families is particularly represented in granulocytes. Its inhibition leads to an increase in the intracellular cyclic AMP concentration and thus to the inhibition of cellular activation. The PDE IV inhibition by the substances according to the invention is thus a central indicator for the suppression of inflammatory processes (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP 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_i. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1991, 344, 682-690; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 1990, 86, 801-808; Schade et al., The specific type III

and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 1993, 230, 9-14).

1. Inhibition of PDE IV activity

5

Methodology

The activity test was carried out by the method of Bauer and Schwabe, which was adapted to microtitre plates (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). In this test, in the first step the PDE reaction is carried out. In a second step, the resulting 5'-nucleotide is cleaved to the uncharged nucleoside by a 5'-nucleotidase of the snake venom from ophiophagus hannah (king cobra). In the third step, the nucleoside is separated from remaining charged substrate on ion exchange columns. The columns are eluted with 2 ml of 30 mM ammonium formate (pH 6.0), directly into minivials to which 2 ml of scintillator fluid is additionally added for counting.

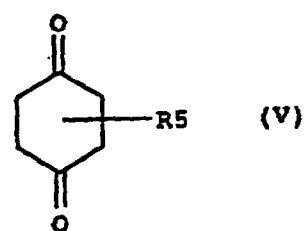
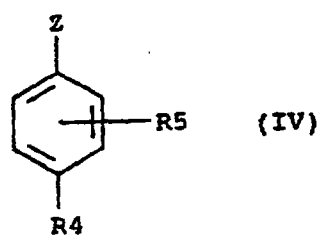
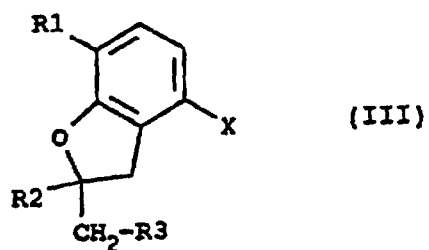
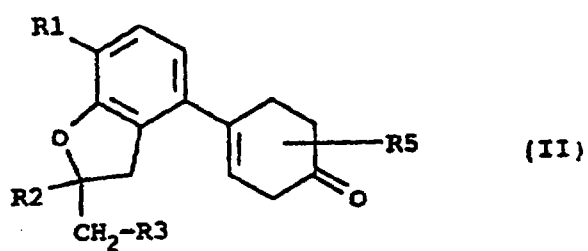
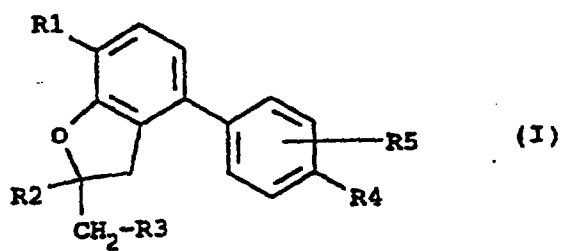
The inhibitory values determined for the compounds according to the invention follow from Table A below, in which the numbers of the compounds correspond to the numbers of the examples.

25 **Table A**

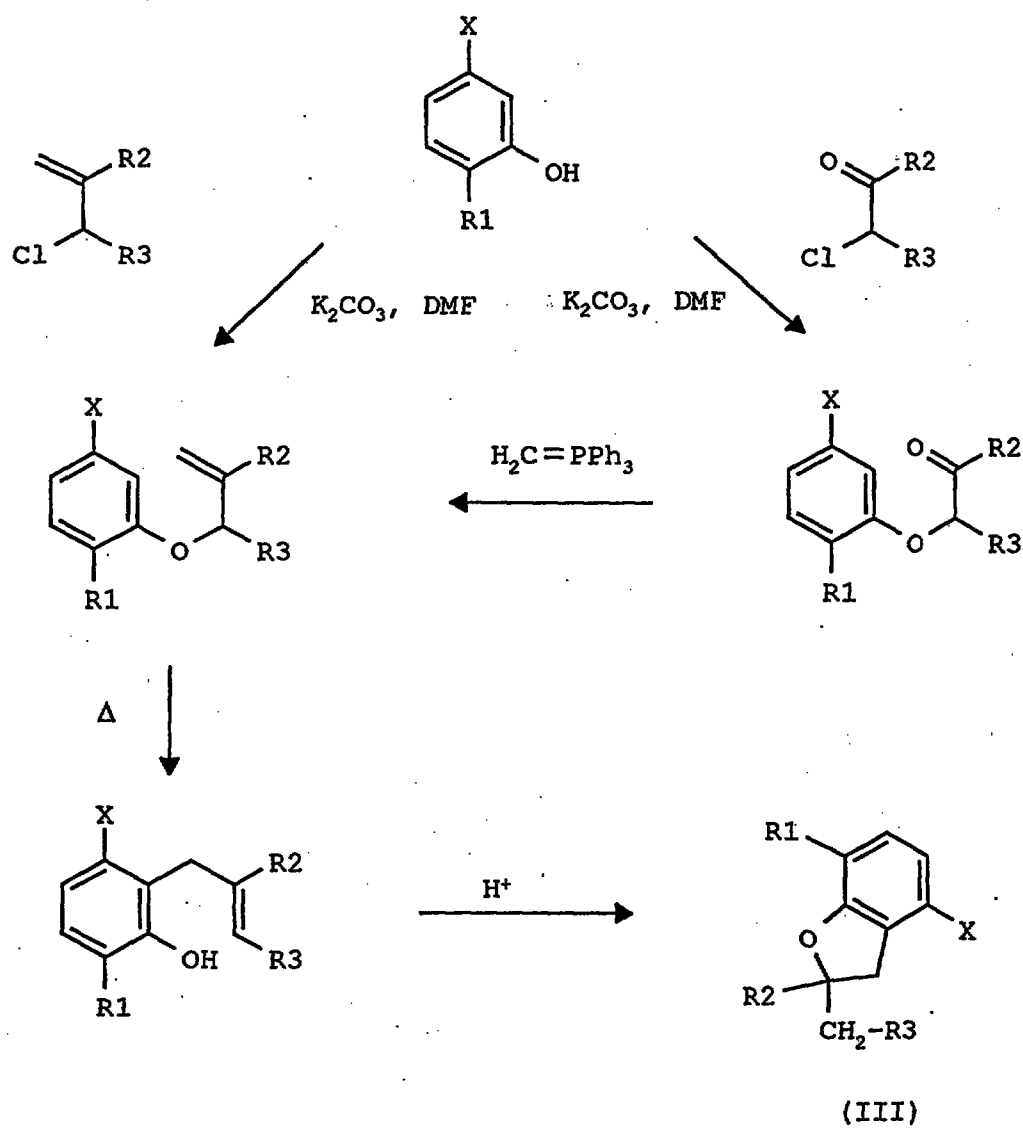
Inhibition of PDE IV activity

Compound	-log IC ₅₀
1	6.99
2	7.84
3	7.98
4	6.90
5	8.08

FORMULA SHEET I

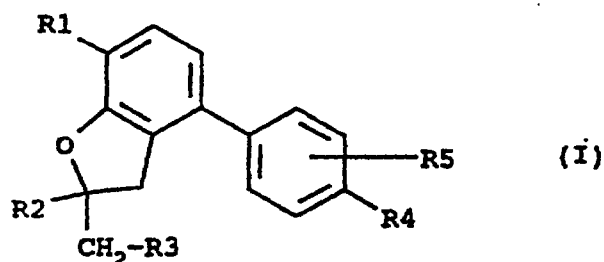


FORMULA SHEET II



Patent Claims

1. Compounds of the formula I



- 5 in which
- R1 is 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy, 3-7C-cycloalkyl-methoxy, benzyloxy or 1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,
- R2 is 1-4C-alkyl and
- 10 R3 is hydrogen or 1-4C-alkyl,
- or
- R2 and R3, together and including the two carbon atoms to which they are bonded, are a 5-, 6- or 7-membered hydrocarbon ring, if desired interrupted
- 15 by an oxygen atom,
- R4 is hydrogen, hydroxyl, carboxyl, 1-4C-alkoxy-carbonyl, amino, mono- or di-1-4C-alkylamino, 1-4C-alkylcarbonylamino, 1-4C-alkylsulphonylamino, trifluoromethylsulphonylamino, cyanoamino, nitro,
- 20 cyano, mono- or di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-tetrazolyl or carbamoyl and
- R5 is hydrogen, hydroxyl, 1-4C-alkoxy or halogen and where at least one of the radicals R3, R4 and R5 has a meaning other than hydrogen,
- 25 and their salts.
2. Compounds of the formula I according to Claim 1, in which
- R1 is 1-4C-alkoxy, 3-5C-cycloalkoxy, 3-5C-cycloalkyl-methoxy or 1-4C-alkoxy which is completely or
- 30 partially substituted by fluorine,
- R2 is 1-4C-alkyl and
- R3 is hydrogen or 1-4C-alkyl,
- or



R2 and R3, together and including the two carbon atoms to which they are bonded, are a cyclopentane, cyclohexane, tetrahydrofuran or tetrahydropyran ring,

5 R4 is hydrogen, hydroxyl, carboxyl, 1-2C-alkoxy-carbonyl, nitro, cyano, mono- or di-1-4C-alkyl-aminocarbonyl, 5-tetrazolyl or carbamoyl and

R5 is hydrogen, hydroxyl, methoxy or ethoxy and where at least one of the radicals R3, R4 and R5

10 has a meaning other than hydrogen,

and their salts.

3. Compounds of the formula I according to Claim 1, in which

15 R1 is 1-4C-alkoxy, 3-5C-cycloalkoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R2 and R3, together and including the two carbon atoms to which they are bonded, are a cyclopentane or cyclohexane ring,

20 R4 is hydrogen, hydroxyl, carboxyl, 1-2C-alkoxycarbonyl, cyano, mono- or di-1-4C-alkyl-aminocarbonyl, 5-tetrazolyl or carbamoyl and

R5 is hydrogen,

and their salts.

25 4. Compounds of the formula I according to 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,

30 R4 is hydroxyl, carboxyl, cyano, mono-1-4C-alkyl-aminocarbonyl, 5-tetrazolyl or carbamoyl and

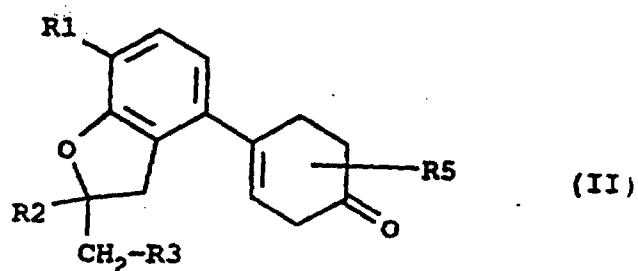
R5 is hydrogen,

and their salts.

35 5. Process for the preparation of the compounds of the formula I and their salts, characterized in that

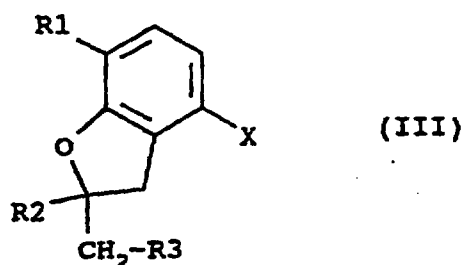
a) compounds of the formula II



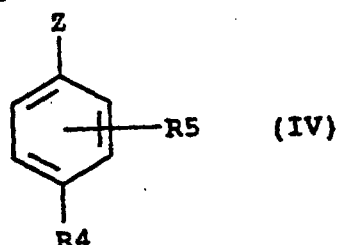


in which R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated in Claim 1, are catalytically dehydrogenated or in that

- 5 b) compounds of the formula III



in which R1, R2 and R3 have the meanings mentioned in Claim 1 and X is the group $-B(OH)_2$, are catalytically coupled with a compound of the formula IV



10

in which R4 and R5 have the meanings mentioned in Claim 1 and Z is halogen, or in that

- 15 c) compounds of the formula I in which R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated in Claim 1 and R4 is carboxyl, are reacted with amines of the formula $H-N(R11)R12$, in which R11 and R12 independently of one another are hydrogen or 1-4C-alkyl, or in that

- 20 d) for the preparation of compounds of the formula I in which R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated in Claim 1 and R4 is cyano, corresponding compounds of



the formula I in which R4 is carbamoyl are dehydrated, or in that

- e) for the preparation of compounds of the formula I
- 5 in which R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated in Claim 1 and R4 is 5-tetrazolyl, corresponding compounds of the formula I in which R4 is cyano are subjected to cycloaddition with an azide derivative,
- 10 and in that, if desired, compounds of the formula I obtained according to a), b), c), d) or e) are then converted into their salts, or in that salts of the compounds of the formula I obtained are converted into the free compounds.
- 15 6. Medicaments comprising one or more compounds according to Claim 1 together with customary pharmaceutical auxiliaries and/or excipients.
7. Compound according to Claim 1 for use in the treatment of illnesses.
- 20 8. Use of compounds according to Claim 1 for the production of medicaments.
9. Use of compounds according to Claim 1 for the production of medicaments for the treatment of airway disorders.
- 25 10. Use of compounds according to Claim 1 for the production of medicaments for the treatment of dermatoses.

