



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 200 968**

⑤ Int. Cl.7: **C07D 498/06**, C07D 513/06  
A61K 31/5365, A61K 31/542  
A61P 37/00  
// (C07D 498/06, C07D 265:00)  
C07D 221:00  
(C07D 513/06, C07D 279:00)  
C07D 221:00

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧ Número de solicitud: **00975978 .8**  
⑧ Fecha de presentación: **31.10.2000**  
⑧ Número de presentación de la solicitud: **1228073**  
⑧ Fecha de publicación de la solicitud: **07.08.2002**

⑤ Título: **Compuestos de imidazol como inhibidores de fosfodiesterasa VII.**

③ Prioridad: **13.11.1999 DE 199 54 707**

④ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2004**

④ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2004**

⑦ Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**  
**Frankfurter Strasse, 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

⑦ Inventor/es: **Eggenweiler, Hans, Michael;**  
**Jonas, Rochus;**  
**Wolf, Michael;**  
**Gassen, Michael y**  
**Welge, Thomas**

⑦ Agente: **Dávila Baz, Ángel**

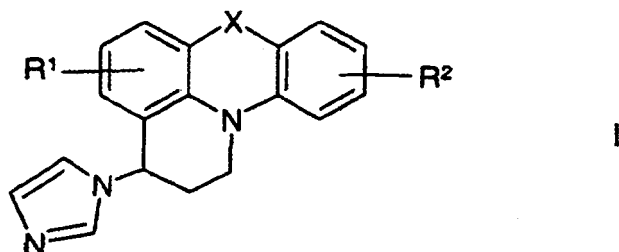
ES 2 200 968 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazol como inhibidores de fosfodiesterasa VII.

La invención se refiere a compuestos de imidazol de la fórmula I



en la que

$R^1$ ,  $R^2$  significan respectivamente, de manera independiente entre sí,  $A^1$ ,  $OA^1$ ,  $SA^1$  o Hal,

$A^1$  significa H, A, alquenoilo con 2-10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3-9 átomos de carbono o alquilencicloalquilo con 4-10 átomos de carbono,

A significa alquilo con 1-10 átomos de carbono,

Hal significa F, Cl, Br o I y

X significa O, S, SO o  $SO_2$ ,

así como sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

Se han descrito otros derivados de imidazol, por ejemplo, por M. Trkovnik et al. en *Org. Prep. Proced. Int.* (1987), 19(6), 450-5 o por V.L. Savel'ev et al. en *Khim.-Farm. Zh.* (1983), 17(6), 697-700. Se conocen derivados de benzo-*tiopiranoimidazol*, por ejemplo, por la publicación de V.L. Savel'ev et al. en *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (1980), (4), 479-83.

La invención tenía como tarea la de encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

Se ha encontrado, que los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen, con una buena compatibilidad, propiedades farmacológicas muy valiosas. En particular, estos presentan una inhibición específica de la cAMP fosfodiesterasa (PDE VII) "insensible al Rolipram".

La actividad biológica de los compuestos de la fórmula I puede determinarse según métodos, como los que se han descrito, por ejemplo, por M.A. Giembycz et al. en *Br. J. Pharmacol.* (1996), **118**, 1945-1958. La afinidad de los compuestos para la cAMP-fosfodiesterasa (PDE VII) se determina por cálculo de su valor  $IC_{50}$  (concentración del inhibidor, que se requiere para alcanzar una inhibición del 50% de la actividad enzimática). Para llevar a cabo las determinaciones se utilizaron células de neuroblastoma SK-N-SH, homogeneizadas, en lugar de linfocitos T, para la inhibición de PDE III se empleó CI-930. En este caso se trata de un inhibidor selectivo de PDE III (J.A. Bristol et al., *J. Med. Chem.* 1984, 27(9), 1099-1101). Alternativamente se reemplaza SK-N-SH por HUT-78 y, en lugar de CI-930, se inhibe con Trequensin (D. Ruppert et al., *Life Sci.* 31:2037, 1982).

Los compuestos de la fórmula I podrían ser empleados para el tratamiento de enfermedades asmáticas. El efecto antiasmático puede determinarse, por ejemplo, de manera análoga a la del método de T. Olsson, *Acta allergologica* **26**, 438-447 (1971).

Puesto que cAMP inhibe las células degradadoras de los huesos y estimula las células formadoras de hueso (S. Kasugai et al., M 681 y K. Miyamoto, M682, en *Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18th Annual Meeting*, 1996), los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados para el tratamiento de osteoporosis.

Los compuestos presentan, además, un efecto antagonista sobre la producción de  $TNF_{\alpha}$  (factor de necrosis tumoral) y son adecuados, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias, enfermedades autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatóide, esclerosis múltiple, Morbus Crohn, Diabetes mellitus o colitis ulcerosa, reacciones de rechazo a los trasplantes, caquexia y sepsis. El efecto antiinflamatorio de las sustancias de la fórmula I y su actividad para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis

## ES 2 200 968 T3

múltiple o la artritis reumatóide, puede determinarse de manera análoga a la de los métodos de N. Sommer et al., *Nature Medicine* **1**, 244-248 (1995) o de L. Sekut et al., *Clin. Exp. Immunol.* **100**, 126-132 (1995).

5 Los compuestos pueden emplearse para el tratamiento de caquexia. El efecto anticaquexia puede verificarse en modelos de la caquexia dependientes del TNF (P. Costelli et al., *J. Clin. Invest.* **95**, 2367 y siguientes (1995); J.M. Argiles et al., *Med. Res. Rev.* **17**, 477 y siguientes (1997)).

10 Los inhibidores PDE VII pueden inhibir el crecimiento de células tumorales y, por lo tanto, son adecuados para la terapia de los tumores (para la inhibición PDE IV véase D. Marko et al., *Cell Biochem. Biophys.* **28**, 75 y siguientes (1998)).

15 Además, pueden emplearse para la terapia de sepsis y para el tratamiento de trastornos de la memoria, aterosclerosis, dermatitis atópica y SIDA, además, para el tratamiento de enfermedades dependientes de las células T (L. Li et al., *Science*, 1999, 283, 848-851).

20 Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse como productos activos para medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Además, pueden emplearse a modo de productos intermedios para la fabricación de otros productos activos para medicamentos. En particular, los compuestos de la fórmula I pueden emplearse a modo de productos activos para medicamentos para la inhibición de PDE VII en la medicina humana y veterinaria.

25 La invención se refiere al empleo de los productos activos de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para la lucha contra enfermedades alérgicas, asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, psoriasis y otras enfermedades de la piel, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatóide, esclerosis múltiple, Morbus Crohn, Diabetes mellitus o colitis ulcerosa, osteoporosis, reacciones de rechazo a los trasplantes, caquexia, crecimiento tumoral o metástasis tumorales, sepsis, trastornos de la memoria, aterosclerosis y SIDA.

30 A significa alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono y significa preferentemente metilo, etilo o propilo, además, preferentemente isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, así como también n-pentilo, neopentilo, isopentilo o hexilo. En los restos pueden estar reemplazados también desde 1 hasta 7 átomos de H por F y/o Cl. Por lo tanto A significa también por ejemplo trifluórmétilo o pentafluóretilo.

35 Cicloalquilo tiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono y significa preferentemente por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo.

Alquenilo tiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono, es lineal o ramificado y significa preferentemente vinilo, propenilo o butenilo.

40 Alquilencicloalquilo tiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono y significa por ejemplo metilenciclopentilo, etilenciclopentilo, metilenciclohexil o etilenciclohexil.

45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan preferentemente, respectivamente de manera independiente entre sí H, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metiltio, ciclopentilo o ciclohexilo.

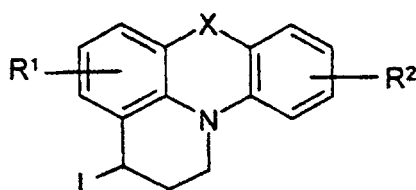
50 Por lo tanto constituyen el objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los restos citados tenga uno de los significados preferentes citados anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden expresarse por medio de las fórmulas parciales Ia hasta Ig, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, en las que, sin embargo

	en Ia	X	significa S;
	en Ib	X	significa S,
55		R <sup>1</sup>	significa H;
	en Ic	X	significa S,
		R <sup>1</sup>	significa F o Cl;
	en Id	X	significa S,
60		R <sup>2</sup>	significa H;
	en Ie	X	significa S,
		R <sup>2</sup>	significa F o Cl;
	en If	X	significa S,
65		R <sup>1</sup>	significa H,
		R <sup>2</sup>	significa F o Cl;

## ES 2 200 968 T3

en Ig X significa S,  
 R<sup>1</sup> significa F o Cl,  
 R<sup>2</sup> significa H;  
 5 en Ih X significa S,  
 A1 significa H o A,  
 A significa alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;  
 en li X significa S,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, A1 o Hal,  
 10 A1 significa H o A,  
 A significa alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono,  
 así como sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

15 Por lo tanto, el objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I así como un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 así como sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



30 en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen los significados indicados, y

L significa Cl, Br, OH, SCH<sub>3</sub> o un grupo OH esterificado, reactivo.

35 con imidazol,

y/o porque se transforma un compuesto de la fórmula I en una de sus sales.

40 Por lo demás, los compuestos de la fórmula I y también los productos de partida para su obtención se preparan según métodos conocidos, como los que se han descrito en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), y concretamente bajo condiciones de reacción, que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden utilizarse también variantes en sí conocidas, pero que no se describen aquí con mayor detalle.

45 En los compuestos de la fórmula II R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen los significados indicados, especialmente los significados citados de manera preferente.

50 Cuando L signifique un grupo OH esterificado, reactivo, este será, preferentemente, alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de carbono (preferentemente metilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (preferentemente fenilo o p-tolilsulfoniloxi, además también 2-naftalinsulfoniloxi).

Los compuestos de partida de la fórmula II son conocidos por regla general. Cuando no sean conocidos podrán prepararse según procedimientos en sí conocidos.

55 Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse según procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo mediante reducción de los correspondientes precursores de carbonilo con un complejo de hidruro metálico.

60 En particular se lleva a cabo la reacción de los compuestos de la fórmula II con imidazol en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -20 y aproximadamente 150°, preferentemente entre 20 y 100°.

65 Puede ser favorable la adición de un agente aceptor de ácido, por ejemplo de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente del potasio, del sodio o del calcio, o la adición de una base orgánica tal como trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina.

## ES 2 200 968 T3

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil-  
5 o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglimo); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono, ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres tal como acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

10 Puede transformarse una base de la fórmula I con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, a modo de ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de base y de ácido en un disolvente inerte, como etanol, y subsiguiente concentración por evaporación. Para esta reacción entran en consideración especialmente ácidos que proporcionan sales fisiológicamente compatibles. De este modo se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo  
15 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos halogenados, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, ácidos sulfamínicos, además de ácidos orgánicos, en especial ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos, o heterocíclicos, mono o polibásicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico,  
20 ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalinmono y disulfónico, ácido laurilsulfúrico. Se pueden emplear sales con ácidos adecuados desde el punto de vista fisiológico, por ejemplo picratos, para el aislamiento y/o purificación de compuestos de la fórmula I.

25 El objeto de la invención está constituido, también, por medicamentos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables como inhibidores de la fosfodiesterasa VII.

El objeto de la invención está constituido, además, por preparaciones que contienen al menos un inhibidor de la fosfodiesterasa VII y/o una de sus sales y/o solvatois fisiológicamente aceptables para la lucha contra enfermedades  
30 alérgicas, asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, psoriasis y otras enfermedades de la piel, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatóide, esclerosis múltiple, Morbus Crohn, Diabetes mellitus o colitis ulcerosa, osteoporosis, reacciones de rechazo a los trasplantes, caquexia, crecimiento tumoral o metástasis tumorales, sepsis, trastornos de la memoria, aterosclerosis y SIDA.

35 En este caso se administrarán las sustancias, por regla general, en dosificaciones comprendidas entre aproximadamente 1 y 500 mg, especialmente entre 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,2 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende, sin embargo, de los factores más diversos, por ejemplo de la actividad del compuesto especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la ingesta, de la vía y del momento de la administra-  
40 ción, de la velocidad de liberación, de la combinación de productos farmacéuticos y de la gravedad de la enfermedad correspondiente, a la que va dirigida la terapia. La aplicación oral es preferente.

Las preparaciones se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como substratos entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación enteral (por  
45 ejemplo oral), parenteral, o tópica, y que no reaccionan con los nuevos compuestos, a modo de ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, hidratos de carbono, tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación oral sirven en especial tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, jugos o gotas, para la aplicación rectal supositorios, para la aplicación parenteral soluciones, preferentemente soluciones oleaginosas o acuosas, además de suspensiones,  
50 emulsiones o implantes, para la aplicación tópica ungüentos, cremas, o polvos. También se pueden liofilizar los nuevos compuestos, y los liofilizados obtenidos se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparaciones para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o contener productos auxiliares, tales como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes, y/o humectantes, emulsionantes, sales para influenciar sobre la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, productos para dar sabor y/o otros productos activos más, por ejemplo una  
55 o varias vitaminas.

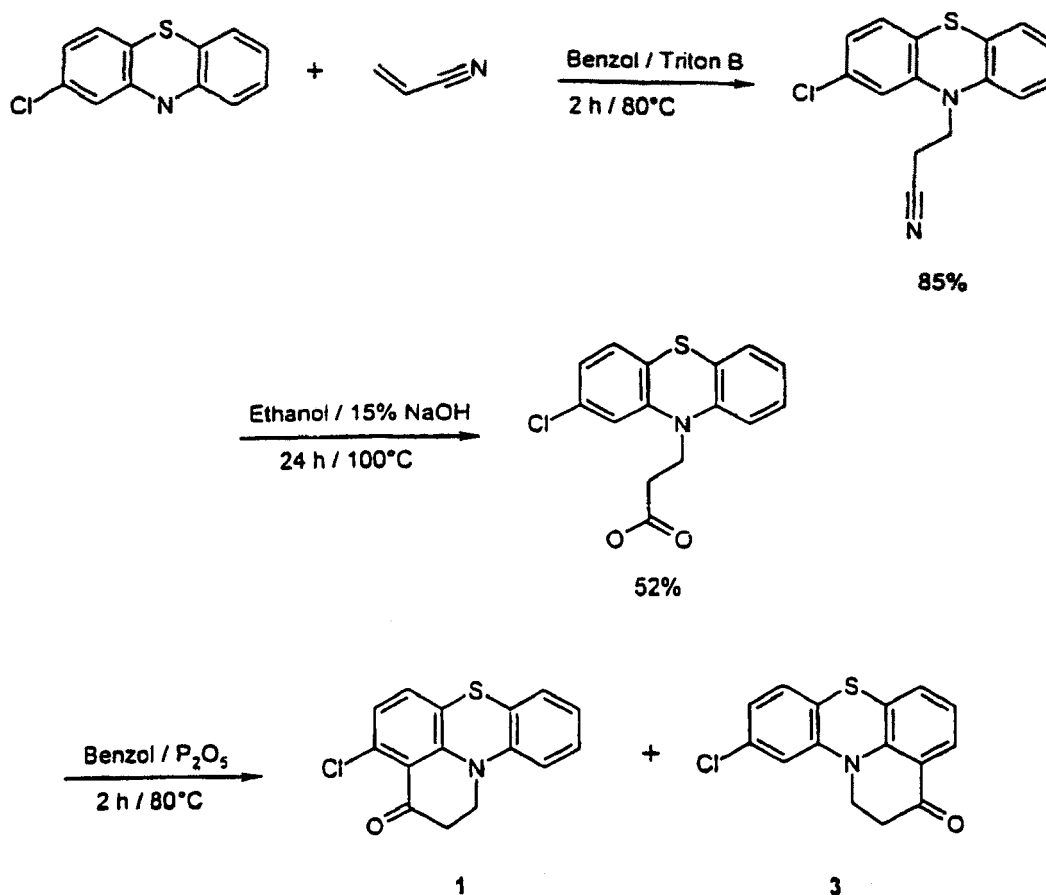
El objeto de la invención está constituido, especialmente, por los compuestos de la fórmula I indicados en los ejemplos siguientes, así como por sus sales y/o solvatos fisiológicamente compatibles como inhibidores de la PDE  
60 VII así como su empleo para la fabricación de un medicamento para la lucha contra enfermedades alérgicas, asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, psoriasis y otras enfermedades de la piel, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatóide, esclerosis múltiple, Morbus Crohn, Diabetes mellitus o colitis ulcerosa, osteoporosis, reacciones de rechazo a los trasplantes, caquexia, crecimiento tumoral o metástasis tumorales, sepsis, trastornos de la memoria, aterosclerosis y SIDA.

Ejemplos

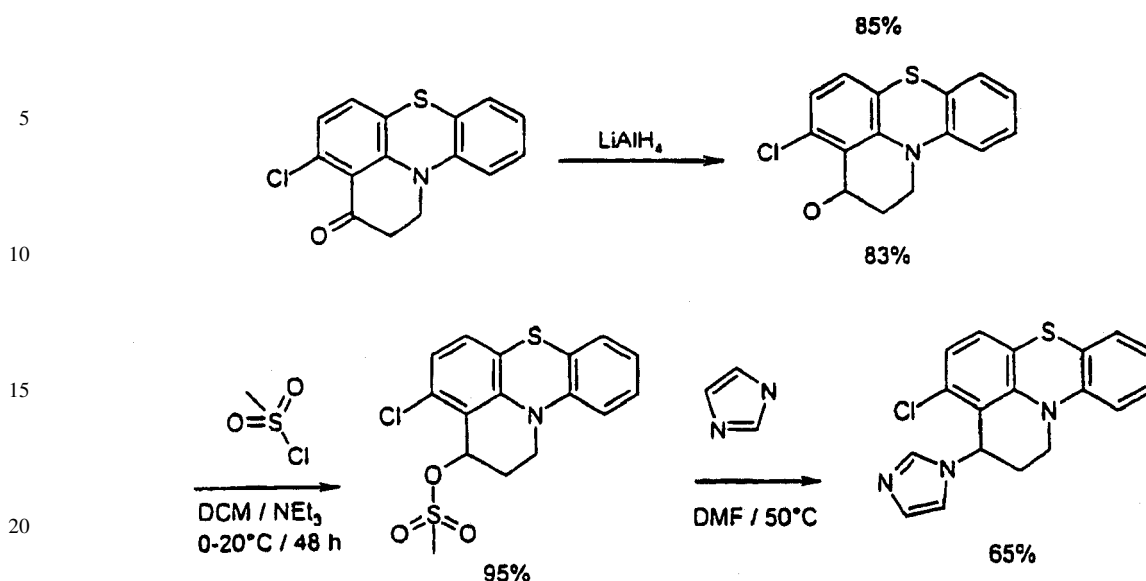
- 10-cloro-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 4-cloro-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 10-metoxi-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 10-propoxi-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 10-metiltio-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 10-flúor-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 4,10-dicloro-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 10-trifluórmetil-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 4-ciclopentiloxi-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina,  
 10-cloro-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-7-oxa-11b-azabenz[de]antraceno.  
 10-cloro-3-imidazol-1-il-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-kl]fenotiazina-7,7-dioxido.

Ejemplo de obtención

Los compuestos de la fórmula I se preparan de manera análoga a la del esquema de reacción siguiente:



ES 2 200 968 T3



25 Benzol = benceno

Etanol = etanol

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas:

30 Ejemplo A

*Viales para inyección*

35 Se ajusta una disolución de 100 g de un inhibidor de la fosfodiesterasa VII de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra en medio estéril, se envasa en viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles, y se cierra en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de producto activo.

40 Ejemplo B

*Supositorios*

45 Se funde una mezcla de 20 g de un inhibidor de la fosfodiesterasa VII de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes, y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de producto activo.

Ejemplo C

50 *Disolución*

55 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un inhibidor de la fosfodiesterasa VII de la fórmula I, 9,38 g de nah<sub>2</sub>po<sub>4</sub>. 2H<sub>2</sub>O, 28,48 g de nah<sub>2</sub>po<sub>4</sub>. 12H<sub>2</sub>O, y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro, y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución se puede emplear en forma de colirio.

Ejemplo D

*Ungüentos*

60 Se mezcla 500 mg de un inhibidor de la fosfodiesterasa VII de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

65

## ES 2 200 968 T3

### Ejemplo E

#### *Tabletas*

- 5 Se prensa una mezcla de 1 kg de un inhibidor de la fosfodiesterasa VII de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de modo habitual para dar tabletas, de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de producto activo.

### Ejemplo F

10

#### *Grageas*

Se presnan tabletas de manera análoga a la del ejemplo E, y a continuación se revisten, de modo habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

15

### Ejemplo G

#### *Cápsulas*

- 20 Se cargan 2 kg de inhibidor de la fosfodiesterasa VII de la fórmula I, de manera habitual, en cápsulas de gelatina dura, de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg de producto activo.

### Ejemplo H

- 25 *Ampollas*

Se filtra de manera estéril, una solución de 1 kg de inhibidor de la fosfodiesterasa VII de la fórmula I en 60 litros de agua bidestilada, se envase en ampolla, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de producto activo.

30

### Ejemplo I

#### *Spray para inhalación*

- 35 Se disuelve 14 g de inhibidor de la fosfodiesterasa VII de la fórmula I en 10 litros de disolución isotónica de NaCl, y se envasa la disolución en recipientes pulverizadores usuales en el comercio, con mecanismo de bomba. La solución puede pulverizarse en la boca o en la nariz. Una embolada de pulverizado (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

40

45

50

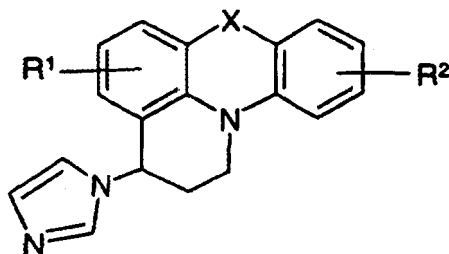
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de imidazol de la fórmula I



I

en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> significan respectivamente, de manera independiente entre sí, A<sup>1</sup>, OA<sup>1</sup>, SA<sup>1</sup> o Hal,

A<sup>1</sup> significa H, A, alqueno con 2-10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3-9 átomos de carbono o alquilencicloalquilo con 4-10 átomos de carbono,

A significa alquilo con 1-10 átomos de carbono,

Hal significa F, Cl, Br o I y

X significa O, S, SO o SO<sub>2</sub>,

así como sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

2. Compuestos de imidazol de la fórmula i, según la reivindicación 1, así como sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

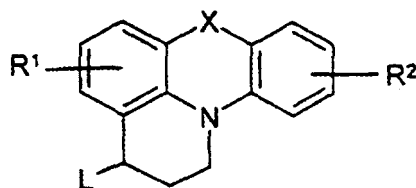
3. Compuestos de imidazol según la reivindicación 2 para la inhibición de la fosforodiesterasa VII.

4. Compuestos de imidazol según la reivindicación 3 para la lucha contra enfermedades alérgicas, asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, psoriasis y otras enfermedades de la piel, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatóide, esclerosis múltiple, Morbus Crohn, Diabetes mellitus o colitis ulcerosa, osteoporosis, reacciones de rechazo a los trasplantes, caquexia, crecimiento tumoral o metástasis tumorales, sepsis, trastornos de la memoria, aterosclerosis y SIDA.

5. Preparación farmacéutica, que contiene al menos un medicamento según una de las reivindicaciones 3 ó 4 así como, en caso dado, productos de soporte y/o auxiliares y, en caso dado, otros productos activos.

6. Empleo de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la lucha contra enfermedades alérgicas, asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, psoriasis y otras enfermedades de la piel, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatóide, esclerosis múltiple, Morbus Crohn, Diabetes mellitus o colitis ulcerosa, osteoporosis, reacciones de rechazo a los trasplantes, caquexia, crecimiento tumoral o metástasis tumorales, sepsis, trastornos de la memoria, aterosclerosis y SIDA.

7. Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como sus sales, **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

## ES 2 200 968 T3

en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen los significados indicados, y

5 L significa Cl, Br, OH, SCH<sub>3</sub> o un grupo OH esterificado, reactivo.

con imidazol,

10 y/o porque se transforma un compuesto de la fórmula en sus sales.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

---

**NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

---