

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-524316

(P2004-524316A)

(43) 公表日 平成16年8月12日(2004.8.12)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 487/04

A61K 31/53

A61P 25/28

A61P 43/00

F I

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 1 1 1

テーマコード (参考)

4 C O 5 O

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 110 頁)

(21) 出願番号 特願2002-567934 (P2002-567934)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月11日 (2002.2.11)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年8月25日 (2003.8.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/001392
 (87) 国際公開番号 W02002/068423
 (87) 国際公開日 平成14年9月6日 (2002.9.6)
 (31) 優先権主張番号 101 08 752.7
 (32) 優先日 平成13年2月23日 (2001.2.23)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 591063187
 バイエル アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 レーフェルクーゼン (番地なし)
 D-51368 Leverkusen, Germany
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規置換イミダゾトリアジノン類

(57) 【要約】

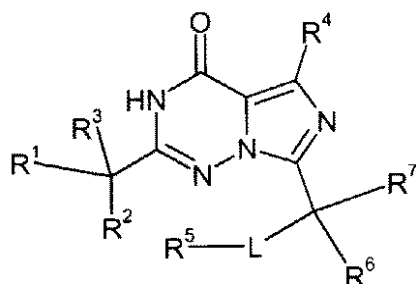
本発明は、新規置換イミダゾトリアジノン類、その製造法およびその医薬、特に知覚力、集中力、学習力および/または記憶力を改善するための医薬の製造法における使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

10

[式中、

R¹ は、フェニルである [それは (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、-NHCO R⁸、-NH SO₂ R⁹、-SO₂ NR¹⁰ R¹¹ - 1 - SO₂ R¹² および -NR¹³ R¹⁴ からなる群から選択された同一または異なった 3 つまでの基により置換されていてもよい (ただし、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R¹³ および R¹⁴ は、互いに独立して水素または (C₁ - C₄) アルキルであり、そして R⁹ と R¹² は、互いに独立して (C₁ - C₄) アルキルであるか、または R¹⁰ と R¹¹ は、隣接する窒素原子と合してアゼチジン - 1 - イル、ピロール - 1 - イル、ピペリジ - 1 - イル、アゼピン - 1 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルまたはモルホリン - 1 - イルを形成するか、または R¹³ と R¹⁴ は、隣接する窒素原子と合してアゼチジン - 1 - イル、ピロール - 1 - イル、ピペリジ - 1 - イル、アゼピン - 1 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルまたはモルホリン - 1 - イルを形成する。)] ;

20

R² と R³ は、互いに独立して水素またはフッ素である ;

R⁴ は、(C₁ - C₄) アルキルである ;

R⁵ は、(C₁ - C₃) アルキルである ;

R⁶ は、水素またはメチルである ;

30

R⁷ は、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₂ - C₁₀) アルケニルまたは (C₂ - C₁₀) アルキニルである ; そして

L は、カルボニルまたはヒドロキシメタンジイルである。]

およびその生理学的に許容される塩、水和物および / または溶媒和物。

【請求項 2】

R¹ がフェニルであって、そのメタおよび / またはパラ位が (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシおよび -SO₂ NR¹⁰ R¹¹ (ただし、R¹⁰ および R¹¹ は請求項 1 における同意義である。) からなる群から選択された同一または異なった 3 つを越えない基によって置換されているものである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R⁷ が (C₄ - C₇) アルキルまたは (C₄ - C₇) アルケニルである、請求項 1 または 2 記載の化合物。

40

【請求項 4】

R¹ がフェニルであって、そのメタおよび / またはパラ位が (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシおよび -SO₂ NR¹⁰ R¹¹ (ただし、R¹⁰ および R¹¹ は互いに独立して水素または (C₁ - C₄) アルキルである。) からなる群から選択された同一または異なった 3 つを越えない基によって置換されているものであり、

R² および R³ が水素であり、

R⁴ がメチルまたはエチルであり、

R⁵ がメチルであり、

50

R^6 が水素またはメチルであり、
 L がカルボニルまたはヒドロキシメタンジイルであり、そして
 R^7 が n - ブチル、 n - ペンチル、 n - ヘキシルまたは n - ペント - 4 - エン - 1 - イル
 である、
 請求項 1 記載の化合物。

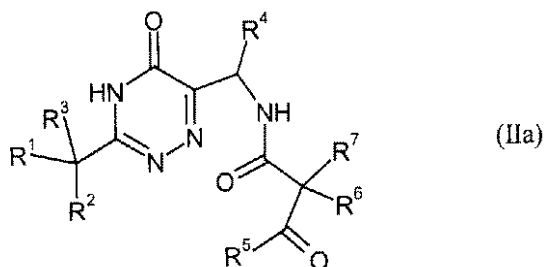
【請求項 5】

請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物を製造するにあたり、

[A] 一般式 (IIa) の化合物：

【化 2】

10

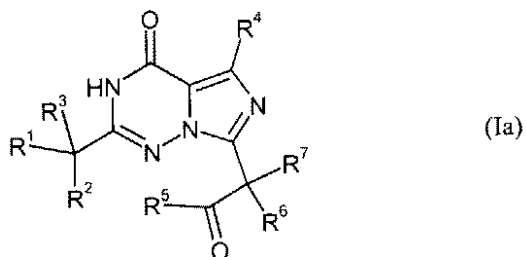


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 におけると同意義である。]

20

を適当な縮合条件下に反応させて一般式 (Ia) の化合物：

【化 3】



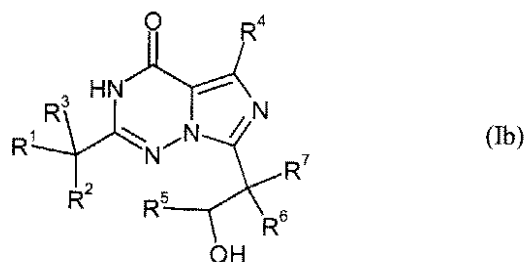
30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 におけると同意義である。]

を生成せしめ、次いで要すれば、

[B] 適当な条件下で還元して、一般式 (Ib) の化合物：

【化 4】



40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 におけると同意義である。]

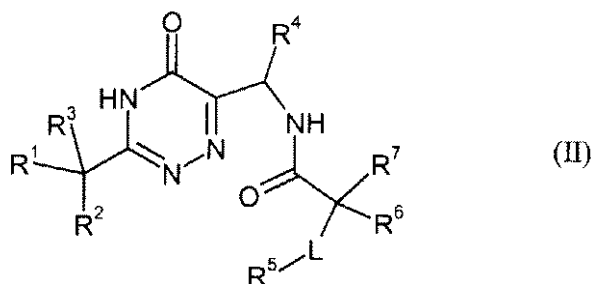
を得ることを特徴とする方法。

【請求項 6】

一般式 (II) の化合物：

50

【化 5】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および L は、請求項 1 におけると同意義である。]

およびその塩。

【請求項 7】

疾病の治療および / または予防のための請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物を含む医薬。

【請求項 9】

知覚力、集中力、学習力および / または記憶力を改善するための請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物。

20

【請求項 10】

知覚力、集中力、学習力および / または記憶力の不調を治療および / または予防するための請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物。

【請求項 11】

知覚力、集中力、学習力および / または記憶力を改善する医薬を調製するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 12】

知覚力、集中力、学習力および / または記憶力の不調を治療および / または予防する医薬を調製するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 13】

不調が痴呆症の結果である、請求項 12 記載の使用。

30

【請求項 14】

痴呆症を治療および / または予防する医薬を調製するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規置換イミダゾトリアジノン類、その製造法およびその医薬、特に知覚力、集中力、学習力および / または記憶力を改善するための医薬の製造法における使用に関する。

【0002】

ホスホジエステラーゼ類 (PDEs) は、細胞内 cGMP および cAMP レベルの制御に主要な役割を果たす。これまでに記載されたホスホジエステラーゼイソ酵素群 PDE 1 ~ PDE 10 (Bravo and Reisnyder Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11, 150-155; Sonderling and Beavo Curr. Opin. Cell Biol. 2000, 12, 174-179) のうち、PDE 1、2、5、9 および 10 は、主として cGMP の代謝に関係する。組織におけるこれら cGMP 代謝 PDE の種々の分布のために、選択的阻止剤は、適当なイソ酵素の組織分布に応じて、対応する組織における cGMP レベルを上昇させなければならない。

40

【0003】

PDE 2 の特徴は、基質 cGMP に関するその積極的協同作用の点にある。cGMP の少量がいわゆる cGMP 結合ドメインに結合し、それによって酵素の活性化を来すことが仮

50

定された。これは、c G M P と c A M P に対する触媒的ドメインの親和性もまた、上昇することを意味する (Martins et al. J.Biol.Chem. 1982, 257, 1973-1979)。それ故、P D E 2 は加水分解することが出来、それによってまた、両方の 2 次的メッセンジャー系を少量の c G M P によってコントロールする。

【 0 0 0 4 】

P D E 2 は、種々の組織、例えば心臓、副腎、肝臓、血小板および特に脳から単離されている。脳において、P D E 2 m R N A は、皮質、基底神経節および海馬において強く発現する (Sonnenberg et al. Biol.Chem. 1991, 266, 17655-17661)。ヒトイソ型 P D E 2 A 3 の配列は、Rosman et al. Gene 1997, 191, 89-95により報告された。検討された組織のうち、P D E 2 A の発現は、脳および心臓中の組織において強く証明され、肝臓、骨格筋、腎臓および膵臓においてより弱かった。

10

【 0 0 0 5 】

U S - A - 4, 2 7 8, 6 7 3 は、喘息や気管支炎の処置のための c A M P P D E 阻止作用を有するイミダゾピリミドン類を開示する。

【 0 0 0 6 】

W O - A - 9 9 / 6 7 2 4 4 および W O - A - 9 9 / 2 4 4 3 3 は、血管系疾患の処置のための P D E 5 阻止作用を有する 7 - アルキル - 2 - フェニル - イミダゾトリアジノン類を開示している。

【 0 0 0 7 】

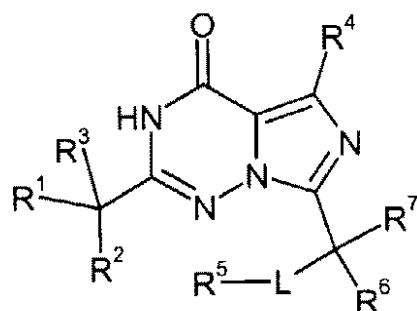
E P - A - 0 7 7 1 7 9 9、W O - A - 9 8 / 4 0 3 8 4 および W O - A - 0 0 / 1 2 5 0 4 は、プリノン、アロプリノールおよびトリアゾロピリミジノン誘導体、それらの c G M P 代謝 P D E 類に対する阻止作用およびそれらの血管系疾患の処置に対する適切性について記載している。

20

【 0 0 0 8 】

本発明は、次の一般式 (I) の化合物：

【 化 1 】



(I)

30

[式中、

R¹ は、フェニルである [それは (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、- N H C O R⁸、- N H S O₂ R⁹、- S O₂ N R¹⁰ R¹¹ - 1 - S O₂ R¹² および - N R¹³ R¹⁴ からなる群から選択された同一または異なった 3 つまでの基により置換されていてもよい (ただし、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R¹³ および R¹⁴ は、互いに独立して水素または (C₁ - C₄) アルキルであり、そして R⁹ と R¹² は、互いに独立して (C₁ - C₄) アルキルであるか、または R¹⁰ と R¹¹ は、隣接する窒素原子と合してアゼチジン - 1 - イル、ピロール - 1 - イル、ピペリジ - 1 - イル、アゼピン - 1 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルまたはモルホリン - 1 - イルを形成するか、または R¹³ と R¹⁴ は、隣接する窒素原子と合してアゼチジン - 1 - イル、ピロール - 1 - イル、ピペリジ - 1 - イル、アゼピン - 1 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルまたはモルホリン - 1 - イルを形成する。)] ;

40

R² と R³ は、互いに独立して水素またはフッ素である ;

50

R^4 は、 $(C_1 - C_4)$ アルキルである；

R^5 は、 $(C_1 - C_3)$ アルキルである；

R^6 は、水素またはメチルである；

R^7 は、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、または $(C_2 - C_{10})$ アルキニルである；そして

L は、カルボニルまたはヒドロキシメタンジイルである。]

およびその生理学的に許容される塩、水和物および/または溶媒和物に関する。

【0009】

本発明において、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルキルおよび $(C_4 - C_7)$ アルキルは、それぞれ炭素数 1 ~ 10、1 ~ 4、1 ~ 3 および 4 ~ 7 を有する直鎖または分枝状アルキル基を表わす。言及されてよい具体例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシルおよび n - ヘプチルがある。

10

【0010】

本発明において、 $(C_2 - C_{10})$ アルケニルおよび $(C_4 - C_7)$ アルケニルは、それぞれ炭素数 2 ~ 10 および 4 ~ 7 を有する直鎖または分枝状アルケニル基を表わす。言及されてよい具体例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、n - ブト - 2 - エン - 1 - イル、n - ペント - 4 - エン - 1 - イルおよび n - ヘクス - 5 - エン - 1 - イルがある。

。

【0011】

本発明において、 $(C_2 - C_{10})$ アルキニルは、炭素数 2 ~ 10 を有する直鎖または分枝状アルキニル基を表わす。言及されてよい具体例としては、エチニル、n - プロプ - 2 - イン - 1 - イル、n - ブト - 2 - イン - 1 - イル、n - ペント - 4 - イン - 1 - イルおよび n - ヘクス - 5 - イン - 1 - イルがある。

20

【0012】

本発明において、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシは、炭素数 1 ~ 4 を有する直鎖または分枝状アルコキシ基を表わす。言及されてよい具体例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、t - ブトキシ、n - ペントキシおよび n - ヘキソキシがある。メトキシおよびエトキシが好ましい。

【0013】

本発明において、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルキルは、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを表わす。好ましいものは、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。

30

【0014】

本発明において、ハロゲンは、一般にフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表わす。フッ素、塩素および臭素が好ましい。フッ素と塩素が特に好ましい。

【0015】

本発明において、好ましい塩は、本発明による化合物の生理学的に許容され得る塩である。

本発明による化合物の生理学的に許容され得る塩は、本発明による物質の鉱酸、カルボン酸またはスルホン酸との酸付加塩であってよい。特に好ましい塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸との塩である。

40

【0016】

言及されてよい塩は、また、常套の塩基との塩であってもよく、例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウムまたはカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムまたはマグネシウム塩）またはアンモニアもしくは有機アミン（例えばジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N - メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン、1 - エフェナミンまたはメチルピペリジン）から

50

誘導されるアンモニウム塩であってよい。

【 0 0 1 7 】

本発明の化合物の水和物は、化合物またはその塩の、水との化学量論的組成物である。

本発明の化合物の溶媒和物は、化合物またはその塩の、溶媒との化学量論的組成物である。

【 0 0 1 8 】

本発明による化合物は、像および鏡像をとる形（エナンチオマー）または像および鏡像をとらない形（ジアステレオマー）のいずれかの立体異性形で存在することができる。本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両者またはそれらのそれぞれの混合物に関する。ジアステレオマーのように、ラセミ形は、公知の方法により、立体異性的に均一な構成成分に分離することができる。

10

【 0 0 1 9 】

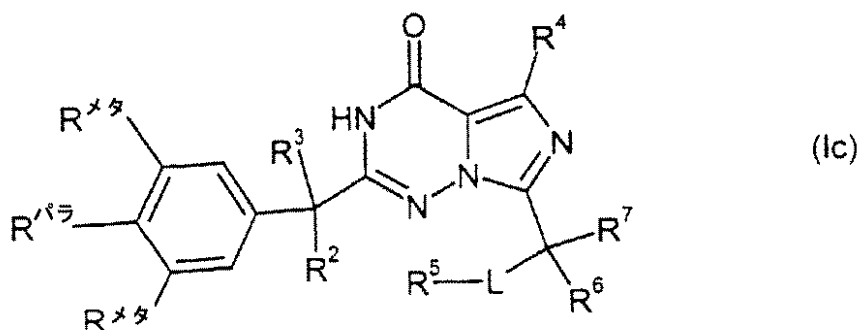
一般式（I）の化合物であって、好ましいものは、 R^1 がフェニルであって、そのメタおよび/またはパラ位が（ $C_1 - C_4$ ）アルキル、（ $C_1 - C_4$ ）アルコキシおよび $-SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択された同一または異なった3つを越えない基によって置換されているものであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} および L が前記した意義を有するものである。

【 0 0 2 0 】

フェニル環のメタおよびパラ位とは、 CR^2R^3 基に対してメタまたはパラ位である位置を指すものと理解すべきである。これらの位置は、次の構造式（Ic）によって説明することができる：

20

【化2】



30

【 0 0 2 1 】

一般式（Ic）の特に好ましい化合物は、フェニル基のパラ位および1つのメタ位が置換されており、第2のメタ位が非置換のものである。

【 0 0 2 2 】

同様に、一般式（I）の好ましい化合物は、 R^7 が（ $C_4 - C_7$ ）アルキルまたは（ $C_4 - C_7$ ）アルケニルであって、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および L が前記と同意義のものである。

【 0 0 2 3 】

特に非常に好ましいものは、一般式（I）の化合物において、 R^1 がそのメタおよび/またはパラ位が（ $C_1 - C_4$ ）アルキル、（ $C_1 - C_4$ ）アルコキシおよび $-SO_2NR^{10}R^{11}$ からなる群から選択された同一または異なった3つを越えない基によって置換されているフェニルであって、そして上記 R^{10} および R^{11} が互いに独立して水素または（ $C_1 - C_4$ ）アルキルであり、
 R^2 および R^3 が水素であり、
 R^4 がメチルまたはエチルであり、
 R^5 がメチルであり、
 R^6 が水素またはメチルであり、
 L がカルボニルまたはヒドロキシメタンジイルであり、そして

40

50

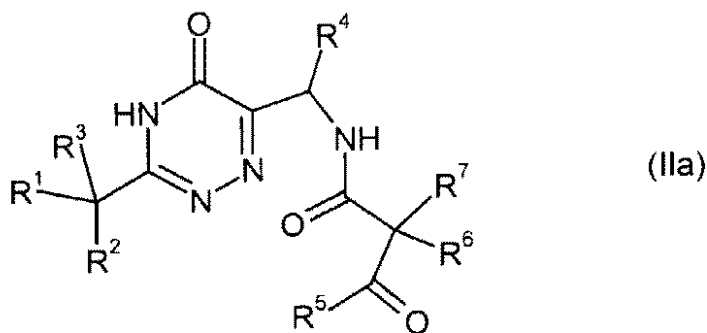
R^7 が n - ブチル、 n - ペンチル、 n - ヘキシルまたは n - ペント - 4 - エン - 1 - イルである、ものである。

【 0 0 2 4 】

本発明の更なる態様は、一般式 (I) の化合物の製造法に関する。ここに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および L は、前記と同意義である。当該製造法は、

[A] 一般式 (I I a) の化合物：

【 化 3 】



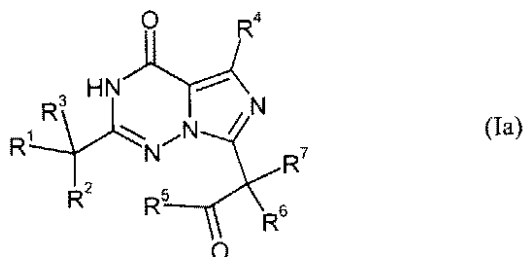
10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 におけると同意義である。]

20

を適当な縮合条件下に反応させて、一般式 (I a) の化合物：

【 化 4 】



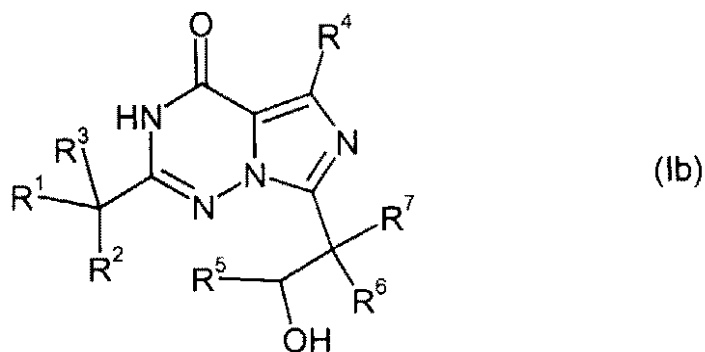
30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 におけると同意義である。]

を生成せしめ、次いで、必要なら、

[B] 適当な条件下で還元して、一般式 (I b) の化合物を得る：

【 化 5 】



40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 におけると同意義である。]。

【 0 0 2 5 】

50

反応工程 [A] における縮合反応は、一般式 (I I a) の化合物を、溶媒の不存在下、または不活性溶媒、特に例えばトルエンやキシレンのような水と共沸混合物を作るような溶媒の存在下、要すれば酸触媒および/または脱水剤の存在下に加熱することにより、実施される。適当な酸触媒は、例えば塩化水素であり、使用できる脱水剤には、例えばアセチルクロリド、五酸化リンまたは酸塩化リンがある。縮合は、好ましくは不活性溶媒中、酸塩化リン 1 ~ 10、好ましくは 3 ~ 7 当量の存在下に行われる (cf. Chem. Ind., 1983, 331-335)。

【 0 0 2 6 】

縮合反応における適当な不活性溶媒としては、反応条件下で変化しない常套の有機溶媒が挙げられ、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、石油フラクションのような炭化水素類、ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、クロロベンゼンのようなハロゲン炭化水素類、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、アセトニトリル、アセトン、ジメトキシエタン、ピリジンが含まれる。これら溶媒の混合物も同様に使用することが可能である。1, 2 - ジクロロエタンが好ましい。

10

【 0 0 2 7 】

反応温度は、比較的に広い範囲内で変化することができる。一般に、反応は - 20 ~ 200、好ましくは - 20 ~ 90 の範囲で行なうことができる。

【 0 0 2 8 】

本発明方法の工程は、一般に、正常圧力で実施される。しかしながら、上昇圧下または減圧下 (例えば、0.5 ~ 5 バールの範囲) でも実施することが可能である。

20

【 0 0 2 9 】

反応工程 [B] における還元は、常套の方法により行なうことが出来る。

【 0 0 3 0 】

還元は、一般に、不活性溶媒中、水素化物を使用したり、ボラン、ジボランまたはそれらの錯体化合物を使用して行われる。

【 0 0 3 1 】

還元はまた、ラネーニッケル、パラジウム、活性炭素上のパラジウムまたは白金のような触媒を使用し、水またはアルコール類、エーテル類、ハロゲン炭化水素類のような不活性溶媒もしくはそれらの混合物中、水素により行なうことができる。

30

【 0 0 3 2 】

好ましくは、還元は、水素化ホウ素錯体や水素化アルミニウムのような水素化物を使用して、実施される。特に好ましくは、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムまたはボラン / テトラヒドロフランが使用される。

【 0 0 3 3 】

還元のための適当な溶媒は、反応条件下で変化しないすべての溶媒である。これら溶媒としては、好ましくはメタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルホスホルアミド、ジメチルホルムアミドのようなアミド類または酢酸がある。それら溶媒の混合物もまた、同様に使用することができる。

40

【 0 0 3 4 】

還元は、一般に - 50 からそれぞれの溶媒の沸点まで、好ましくは - 20 から + 90 まで、特に好ましくは - 5 から 30 までの温度範囲で行われる。

【 0 0 3 5 】

必要であれば、一般式 (I) の化合物は、純粋なジアステレオマーおよび/または純粋なエナンチオマーに分けることができる。例えば、正常圧、中圧または高压の条件下、例えばシリカゲルまたは逆相修飾シリカゲルもしくはキラル修飾シリカゲルなどの固定相上の

50

クロマトグラフ分離が、この目的に適している。これは、好ましくは、キラル固定シリカゲル相を用いて高性能液体クロマトグラフィー（＝HPLC）法で行うのがよい。モノマー、N-メタクリロイル-L-ロイシン-d-メンチルアミドまたはN-メタクリロイル-L-ロイシン-l-メンチルアミドに基づくキラルポリアミド/シリカゲル相は、ラセミ体の分離に特に適している（cf. EP-A-0379917）。

【0036】

反応工程[A]において、ジアステレオマー的および/またはエナンチオマー的に純粋な一般式（IIa）の化合物を使用することおよび/または要すれば反応工程[B]に先立って、一般式（Ia）の化合物を純粋なジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーに分離することが、望ましいともまた、証明することができる。

10

【0037】

同様に、還元工程[B]をジアステレオ選択的に行うことも可能である。この目的のためには、還元を、水素化ホウ素錯体または水素化アルミニウムのような水素化物や、金属塩の存在下にボランを用いて行うのが好都合である。特に好ましい金属塩は、そのカチオンが二座配位できるもの、例えば主族（main group）IIaおよびIIIaの金属またはランタノイドを含む副族（subgroup）の金属であるものである。Zn、Mn、MgまたはCaの塩は特に好ましい。使用できるアニオンは、例えばハロゲン化物または酢酸塩である。反応は、便宜上、アルコールまたはアルコールとその他の不活性溶媒の混合物中で行われる。メタノールまたはエタノールとジクロロメタンの混合物が好ましい。還元は、一般に -50 からそれぞれの溶媒の沸点まで、好ましくは -20 から +90 まで、特に好ましくは -5 から 30 までの温度範囲で行われる。

20

【0038】

還元は、0.1～1.0当量の金属塩の存在下、1から2.0当量の還元剤を用いて行われる。好ましい具体例には、金属塩の0.2から3当量が用いられる。好ましい還元剤は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素亜鉛である。

【0039】

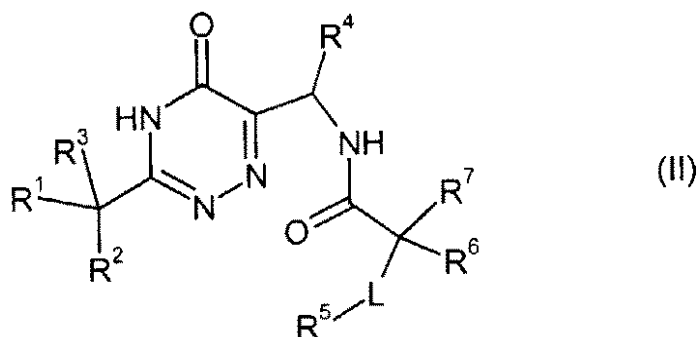
一般式（II）の中間体は新規物質である。

【0040】

従って、本発明の更なる態様は、一般式（II）の新規化合物：

30

【化6】



(II)

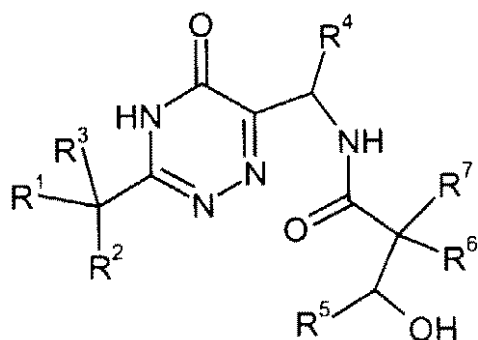
40

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびLは前記と同意義である。] およびその塩に関する。

【0041】

一般式（IIa）の化合物は、例えば対応する一般式（IIb）の化合物：

【化7】



(IIb)

10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は請求項 1 の記載と同意義である。]

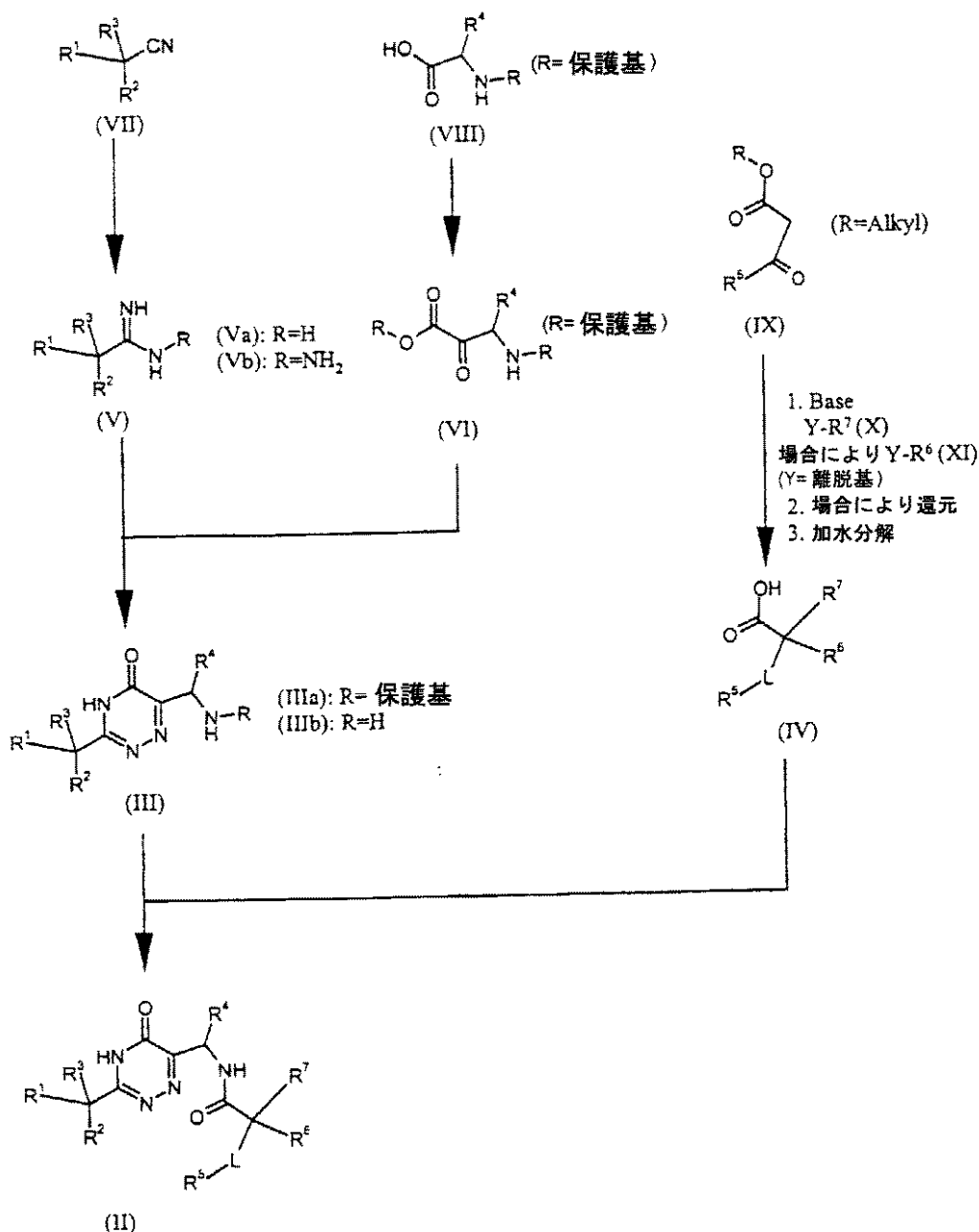
を酸化させる従来法、例えば、スワーン (Swern) 酸化法またはコリンズ (Collins) 酸化法 (その他の酸化法については、March, J.M., "Advanced Organic Chemistry", 3rd Edition, John Wiley, New York, 1985, pp. 1057-1060 および当該文献における引例参照) によって製造することができる。

20

【 0 0 4 2 】

一般式 (II) の化合物の製造法は、例えば下記合成経路図によって示すことができる：

【 化 8 】



10

20

30

40

50

【0043】

一般式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI) の化合物は公知であるか、公知の方法によって製造することができる。

【0044】

この反応図に従い、アミノメチルトリアジノン (IIIb) を、不活性溶媒中、要すれば塩基の存在下、脱水剤を用いて、アミド結合形成のための常套条件の下に、カルボン酸 (IV) と縮合させる。

【0045】

適当な脱水剤は、例えばジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) または N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) のようなカルボジイミド類、カルボニルジイミダゾールのようなカルボニル化合物類、2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム-3-スルホネートのような1,2-オキサゾリウム化合物類、プロパンホスホン酸無水物、イソブチルクロロホルメート、ベンゾトリアゾリルオキシ-トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルホスホルアミデートまたはメタンスルホニルクロラ

イドであって、要すればトリエチルアミン、N - エチルモルホリン、N - メチルモルホリンまたはN - メチルピペリジンのような塩基の存在下および要すればN - ヒドロキシサクシンイミドまたはN - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B T) のような触媒の存在下に使用する。E D Cを用いた縮合は、好ましくはN M MおよびH O B Tの存在下を実施される。

【0046】

適当な溶媒としては、前記した常套の不活性溶媒があり、ジクロロメタンが好ましい。

【0047】

アミノメチルトリアジノン (I I I b) は、対応するN - 保護アミノメチルトリアジノン (I I I a) の脱保護によって得られるものであり、このN - 保護アミノメチルトリアジノン (I I I a) は、対応するアミドラゾン (V b) と - ケトエステル (V I) のシクロ縮合を経て得ることができるものである。

【0048】

中間体 (I I I a)、(V I) および (V I I I) のための適当なアミノ保護基は、例えばアシル基、特にアセチル基である。このような基は、酸性条件下、例えば塩酸中で加熱することにより脱離して、N - 保護アミノメチルトリアジノン (I I I a) を与える。

【0049】

N - 保護アミノメチルトリアジノン (I I I a) を与えるためのシクロ縮合は、個々の成分、即ちアミドラゾン (V b) と - ケトエステル (V I) を、アルコール性溶媒中で加熱すること、好ましくはエタノール中で加熱、還流することにより、行なうことができる。

【0050】

アミドラゾン (V b) は、対応するアミジン (V a) を例えばヒドラジン水和物と反応させることによって製造することができ、これを単離するか、そのまま次の反応に使用する。アミジン (V a) は、対応するニトリル (V I I) から常套の方法により得ることができ、例えばニトリル (V I I) を塩化アンモニウムとトリメチルアルミニウムのヘキサン溶液と共に、最初 - 20 から室温までの温度範囲、好ましくは0 において、次いで60 から100 、好ましくは70 から90 の温度範囲において、望ましくは正常圧で反応させる。

【0051】

ニトリル (V I I) は、公知であるか、常套の方法により製造することができる。例えば、アリアル - ジフルオロ - アセトニトリルは、アリアルアセトニトリルまたはアリアルオキソアセトニトリルから製造することができる (cf. J. Org. Chem., 1998, 63, 8052-8057 またはJ. Fluorine Chem., 1996, 76, 15-20)。

【0052】

- ケトエステル (V I) は、対応するN - 保護 - アミノ酸 (V I I I) を、例えばエチルオキザリルクロリドと反応させることによって製造される。

【0053】

カルボン酸 (I V) は、対応する - ケトエステル (I X) を、親電子物質 (X) および要すれば適当な試薬 (X I) でアルキル化し、次いでエステル加水分解および要すれば - カルボニル官能基の還元により得ることができる。

【0054】

アルキル化のためには、- ケトエステル (I X) を、例えば塩基、好ましくは水素化ナトリウムのような水素化物を使用し、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、好ましくは0 ~ 室温の温度範囲で脱保護化を行い、単離するか、そのまま、親電子物質 (X) または (X I) の好ましくは1, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 - (1 H) - ピリミドン溶液により、触媒量のヨウ化カリウムを添加して処理する。R⁶ が水素でない場合には、アルキル化は、モノアルキル化生成物を必要に応じて単離してから、第2の親電子物質を使用して、繰り返し実施することができる。親電子物質 (X) または (X I) における脱離基 Y は、好ましくはハロゲンであり、特に好ましくは臭素である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

- カルボニル官能基は、反応工程 [B] について記載した条件により、還元することができる。

【 0 0 5 6 】

エステルのカルボン酸 (I V) への加水分解は、常套の条件により行うことができ、メチルまたはエチルエステルの場合、好ましくは水酸化ナトリウムまたはカリウム溶液を使用する。

【 0 0 5 7 】

例えば R^1 についての置換基は、例えばニトリル (V I I) のような出発物質を経て導入することができるが、後の製造段階で導入または修飾することもできる。

10

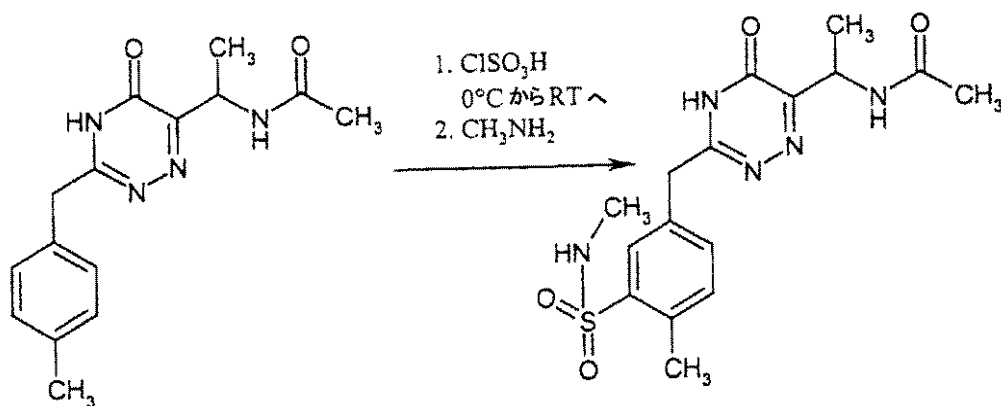
【 0 0 5 8 】

例えば、置換基 - $SO_2NR^{10}R^{11}$ は、適当な N - 保護アミノメチルトリアジノン (I I I a) をクロロスルホン酸でクロロスルホン化し、次いでそれを適当なアミン $HNR^{10}R^{11}$ とさらに反応させることにより、 R^1 の中へ導入することができる。

【 0 0 5 9 】

これは、次の反応経路図により、説明することができる：

【 化 9 】



20

【 0 0 6 0 】

本発明による化合物は、予見不能の、貴重な薬理作用スペクトルを示す。当該化合物は、特に P D E 2 阻止作用および / または好ましい薬物動態学的プロフィールを示す。

30

【 0 0 6 1 】

P D E 2 の阻止は、c G M P における種々の上昇をもたらす。この種々の作用は、組織におけるイソ酵素の分布によって付加的に決定される。

【 0 0 6 2 】

本発明による化合物は、更に、例えば E D R F (エンドテリウム誘導緩和因子) や A N P (心房性ナトリウム利尿性ペプチド) のような物質の作用を増強し、c G M P レベルを上昇させる。

【 0 0 6 3 】

その選択的 P D E 2 阻止活性に鑑み、本発明化合物は、特に知覚力、集中力、学習力または記憶力の改善、なかんずく以下のような状態 / 疾病 / 症候群で起こるような後知覚性障害の改善に適している：軽度認識障害、年齢関連学習記憶障害、年齢関連記憶喪失、血管性痴呆、頭蓋大脳性トラウマ、卒中、卒中後に発生する痴呆 (後卒中痴呆)、後トラウマ頭蓋大脳性トラウマ、一般的集中障害、学習記憶に問題をもつ小児の集中障害、アルツハイマー病、血管性痴呆、レビー小体痴呆、ピック病を含む前頭葉退化痴呆、パーキンソン病、進行性核麻痺、皮質基質退化痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、ハンチントン病、多発性硬化症、視床退化、クロイツフェルト・ヤコブ病痴呆、H I V 痴呆、痴呆またはコルサコフ精神病を伴った精神分裂病。

40

【 0 0 6 4 】

本発明化合物は、一般に、痴呆症の治療および / または予防に適している。

50

【 0 0 6 5 】

活性化合物は、全身のおよび／または局所的に作用することができる。この目的のためには、例えば経口的、非経口的、経肺的、経鼻的、経舌下の、経舌的、経口腔的、経直腸的、経皮的、経結膜的または経視的に、もしくはインプラントとして投与することができる。

【 0 0 6 6 】

これらの投与経路のために、活性化合物は、適当な投与形で投与することができる。

【 0 0 6 7 】

経口投与のためには、活性化合物を迅速におよび／または修飾形で放出する公知の投与形が適しており、例えば錠剤（非被覆および被覆錠剤、例えば腸溶性被覆）、カプセル、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、乳液、懸濁液および溶液が挙げられる。

10

【 0 0 6 8 】

非経口投与は、吸収工程を回避したり（静脈的、動脈的、心腔内的、髄腔内的または腰椎的）、吸収を経由して（筋肉内的、皮下的、皮内的、経皮的または腹腔内的）、実施することができる。非経口投与のための適当な投与形態は、溶液、懸濁液、乳液、凍結乾燥および滅菌粉末形態の注射剤および灌注剤が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

他の投与経路に対して適切なものとしては、例えば次のものを挙げることができる：吸入製剤（粉末吸入剤、ネブライザー）、点鼻滴／液、スプレイ；経舌的、経舌下のまたは経口腔的に適用される錠剤またはカプセル剤、座剤、点耳および点眼剤、経膈カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪ローション）、親脂性懸濁剤、軟膏、クリーム、ミルク、ペースト、散布粉末またはインプラント。

20

【 0 0 7 0 】

活性化合物は、公知方法により、上記した投与形態に調製することができる。これは、不活性、非毒性の医薬的に適切な担体を使用して行うことができる。当該担体には、次のものが含まれる：賦形剤（例えば微結晶セルロース）、溶媒（例えば液体ポリエチレングリコール）、乳化剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム）、分散剤（例えばポリビニルピロリドン）、合成および天然バイオポリマー（例えばアルブミン）、安定化剤（例えばアスコルビン酸のような抗酸化剤）、着色剤（例えば酸化鉄のような無機色素）または矯味および／または矯香剤。

30

【 0 0 7 1 】

一般に、効果的な結果を得るには、非経口投与の場合には、約 $0.001 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは約 $0.01 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 体重の投与量が有利であることが証明された。経口投与の場合には、投与量は約 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは約 $0.1 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 体重である。

【 0 0 7 2 】

このような記載にも拘わらず、場合により、即ち体重、適用経路、活性化合物に対する個体の挙動、製剤の態様および投与時間または間隔に応じて、上記の量を変えることが必要となることもある。

【 0 0 7 3 】

40

P D E 阻止の測定

c G M P - 刺激性 P D A (P D E 2)、c G M P - 阻止性 P D E (P D E 3) および c A M P - 特異性 P D E (P D E 4) は、ブタまたはウシの心筋から単離された。Ca²⁺ カルモジュリン - 刺激性 P D E 1 は、ブタの動脈、ブタの脳または好ましくはウシの動脈から単離された。c G M P - 特異性 P D E (P D E 5) は、好ましくはブタの小腸、ブタの動脈、ヒトの血小板および好ましくはウシの動脈から得られた。精製は、モノ Q^R フェルマシア上のアニオン交換クロマトグラフィーにより、Hoey, M.; Houslay, M.D., Biochem. Pharmacol., 1990, 40, 193-202 および Lugman et al. Biochem. Pharmacol. 1986, 35, 1743-1751 の方法に従って行われた。

【 0 0 7 4 】

50

酵素活性は、5 mM $MgCl_2$ 、0.1 mg/ml ウシ血清アルブミンおよび 800 Bq の $[^3H]$ -cAMP または $[^3H]$ -cGMP を含む、20 mM トリス/HCl 緩衝液 pH 7.5 中、100 μ l のテストバッチで決定された。対応するヌクレオチドの最終濃度は、 10^{-6} mol/l である。反応は、酵素の添加によって開始され、酵素の量は、基質の約 50% が培養時間 30 分の間に反応するように調節された。cGMP - 刺激性 PDE 2 をテストするために、 $[^3H]$ -cAMP を基質として使用し、非標識 cGMP 10^{-6} mol/l をバッチに添加した。Ca カルモジュリン - 依存性 PDE 1 を試験するために、追加的に $CaCl_2$ 1 μ M とカルモジュリン 0.1 μ M を反応バッチに加えた。反応を、1 mM の cAMP および 1 mM の AMP を含有するアセトニトリル 100 μ l の添加により停止させた。反応バッチ 100 μ l を HPLC 上で分離し、開裂生成物を流動シンチレーションカウンターを用いて定量的にオンライン決定した。反応速度が 50% まで減少する物質濃度を測定した。更に、テストのために、Amersham Life Sciences からのホスホジエステラーゼ $[^3H]$ -cAMP SPA 酵素アッセイおよびホスホジエステラーゼ $[^3H]$ -cGMP SPA 酵素アッセイが使用された。テストは、製造業者によって示された実験プロトコールに従って実施された。

10

【0075】

PDE 2 上の試験物質の活性は、Amersham International (Little Chalfont, England) からの $[^3H]$ -cAMP シンチレーション・プロキシミティ・アッセイ (SPA) キット (TRKQ7090) を用いて決定し、PDE 1 および PDE 5 上のものの活性は、Amersham International (Little Chalfont, England) からの $[^3H]$ -cGMP シンチレーション・プロキシミティ・アッセイ (SPA) キット (TRKQ7100) を用いて決定した。

20

【0076】

試験物質を 100% DMSO (10 mM) に溶解し、この溶液をさらに水で希釈した (テストにおける最高最終濃度: 10 μ M)。PDE 2 の前刺激のため、cGMP を更に添加した (テストにおける最終濃度: 10^{-6} M)。酵素を PDE 緩衝液 (20 mM トリス/HCl、5 mM $MgCl_2$ 、アルブミン 0.1 mg/ml、pH 7.5) で希釈した。孔あたり次の容積をピペットで 96 孔プレート (Wallac, 1450-401) に加える: 反応開始時において、物質溶液 10 μ l (100% 値において水 10 μ l)、cGMP (10^{-5} M) 10 μ l、 $[^3H]$ -cAMP 試験化合物 (キットを見よ) 70 μ l、酵素 (0 値において酵素なし、この代わりとして水 10 μ l)。30 において、15 分間培養後、SPA ビーズ溶液 (キットを見よ) 50 μ l を使用して、反応を停止させ、プレートをフィルムで封止し、30 秒間振る。ビーズを沈下させた後 (約 15 分間)、プレートをベータカウンターで測定した。

30

【0077】

PDE 1 の測定のために、カルモジュリン 10^{-7} M および $CaCl_2$ 1 μ M を反応バッチに加えた。PDE 5 を、 $[^3H]$ -cGMP SPA アッセイを使用して、測定した。

【0078】

上記条件下において、実施例の化合物は、PDE 2 を 1 μ m 以下の IC_{50} 値で阻止する。

40

【0079】

細胞培養における細胞内ニューロン cGMP 濃度上昇の測定

PDE 2 阻止剤は、初期ラット脳細胞培養物における 10^{-4} M ニトロプルシッドナトリウム (SNP) の使用によるグアニレートサイクラーゼの前刺激後、細胞内ニューロン cGMP 濃度を上昇させる。

【0080】

ラットの胚から頭部を切り取り、標本皿に移した。頭皮と頭蓋を除去し、曝露した脳をさらにペトリ皿に移した。双眼顕微鏡と 2 対のピンセットを使用して、海馬を皮質から分離し、氷で 4 において冷却した。この調製と海馬ニューロンの分離を、次いでパパイン分離系を使用する標準のプロトコール (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, New J

50

ersey 08701, USA) (Huettner et al., J. Neurosci., 1986, 6, 3044-3060) により実施した。機械的に分離されたニューロンを、96孔プレート(ポリ-D-リジン100 µg/mlで20分間前処理)を使用し、ニューロ基本培地(ニューロ基本; Gibco/BRL; 2 mM L-グルタミン; ペニシリン/ストレプトマイシンの存在下)200 µl/孔中、標準条件下(37 °C、5% CO₂)で7日間にわたり培養し、150,000細胞/孔とした。7日後、培養液を除去し、細胞をHBS緩衝液(Gibco/BRL)で洗浄した。その後、SNP溶液各100 µlと実施例1のラセミ体100 µl(予め100% DMSOに溶解させた: 10 mM)をHBS中で細胞に加え、SNPの最終濃度が100 mMで、実施例1のラセミ体のそれが第1図に示すようにし、混合物を37 °Cで20分間培養した。次いで、細胞を溶解緩衝液(cGMP キットコード RPN 226; Amersham Pharmacia Biotech.) 200 µl中で溶解させ、cGMP濃度を製造業者の指示に従って測定した。すべての測定を3回実施した。統計的分析は、Prism Software Version 2.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA; ***p < 0.001)を使用して行った。

【0081】

物体認識試験

物体認識試験は、記憶試験である。それは、既知物体と未知物体を区別するラット(およびマウス)の能力を測定するものであって、本発明化合物の記憶改善作用を決定するのに適している。

【0082】

試験は、文献記載のとおり、実施される(Blokland et al., NeuroReport, 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., Psychopharmacology, 1992, 109, 321-330; Prickaerts, et al., Eur. J. Pharmacol., 1997, 337, 125-136)。

【0083】

第1通路において、それ以外では比較的広い観察空間に存在するラットを、2つの同じ物体に直面させる。ラットは、両物体を仔細に観察する; 即ち、臭いをかいだり、触ったりする。第2通路において、24時間の間隔を置いた後、ラットは再び観察域でテストされる。既知物体の1つを新しい未知物体で置きかえる。ラットが既知物体を認識するとき、特に未知物体を調べるであろう。しかしながら、24時間後では、ラットは、通常、第1通路で既に調べた物体がどれかを忘れてしまっており、両物体を等しく詳細に試験するであろう。学習および記憶改善作用を有する物質の投与は、ラットに対し、第1通路で24時間前に見た物体を既知のものとして認識させるであろう。新しい未知物体を、既知物体に比べて、極めて詳細に試験するであろう。この記憶力は、識別指数で示される。識別指数0は、ラットが両物体、即ち古い物体と新しい物体を同じ時間的長さで試験することを意味する; 即ち、ラットは古い物体を認識することなく、両物体がいずれも未知の、新しい物体であるかのごとく反応することを意味する。識別指数が0より大であることは、ラットが古い物体よりも新しい物体をより長い時間調べたことを意味する; 即ち、ラットが古い物体を認識したことを意味する。

【0084】

用語の定義

クロマトグラフィーは、特記しないかぎり、シリカゲルSi60上で実施された。フラッシュクロマトグラフィーの場合には、一般に、文献記載条件に従った(cf. Still, J. Org. Chem.)。

特記しない限り、反応はアルゴン下、要すれば無水条件下で実施された。

HPLC = 高圧液体クロマトグラフィー;

MS = マススペクトル;

NMR = 核磁気共鳴スペクトル;

LC-MS = マススペクトル結合液体クロマトグラフィー;

MeOH = メタノール;

DMSO = ジメチルスルホキシド;

10

20

30

40

50

T H F = テトラヒドロフラン

of th. = 理論値の

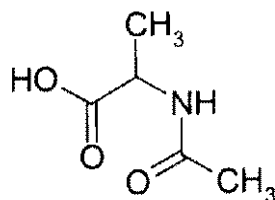
【 0 0 8 5 】

開始化合物

実施例 1 A

N - アセチルアラニン

【 化 1 0 】



10

D L - アラニン 1 3 4 g (1 . 5 0 m o l) を酢酸に加え、無水酢酸 2 3 0 g (2 . 2 5 m o l) を滴加、処理する。この混合物を更に 1 0 0 で 2 時間攪拌することより反応を終了させ、溶液を減圧下に除去する。得られた固体を酢酸エチル中に懸濁し、吸引、濾過する。精製のため、この固体をジエチルエーテルで数回洗浄する。

収量 : 1 6 2 g (理論値の 8 2 . 6 %) 。

20

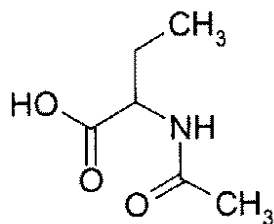
$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4): = 1.38 (d, 3H), 1.97 (s, 3H), 4.37 (q, 1H)。

【 0 0 8 6 】

実施例 2 A

2 - (アセチルアミノ) ブタン酸

【 化 1 1 】



30

2 - アミノ酪酸 1 6 3 g (1 . 5 8 m o l) を実施例 1 A と同様の方法で無水酢酸 2 4 2 g (2 . 3 7 m o l) と反応させて、2 - (アセチルアミノ) ブタン酸を得る。

収率 : 2 2 0 g (理論値の 9 5 . 9 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD): = 0.97 (t, 3H), 1.65-1.93 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 4.29 (q, 1H)。

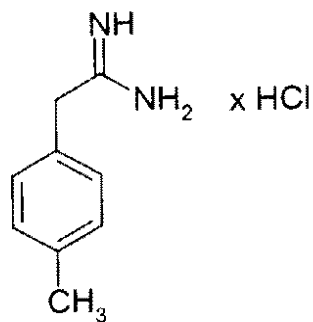
【 0 0 8 7 】

実施例 3 A

2 - (4 - メチルフェニル) エタンアミジン塩酸塩

【 化 1 2 】

40



10

塩化アンモニウム 10.8 g (201 mmol) を乾燥トルエン 200 ml に懸濁し、懸濁液を 0℃ まで冷却する。トリメチルアルミニウムの 2 M ヘキサン溶液 100 ml を滴加し、混合物を室温下ガスの発生が完了するまで攪拌する。4-メチルベンジルシアナイド 13.2 g (100 mmol) を加えた後、反応混合物を 80℃ (浴温) で一夜攪拌する。冷却した反応混合物を氷冷しながらメタノール 35 ml で処理し、室温下で更に 1 時間攪拌する。固体を吸引、濾過し、濾過ケーキをメタノールで数回洗浄する。濾液を濃縮し、残渣をジクロロメタン/メタノール 10/1 に再懸濁し、不溶固体を分離、除去する。溶媒から濾液を減圧下、再び蒸発させる。

収率: 16.4 g (理論値の 88.1%)

20

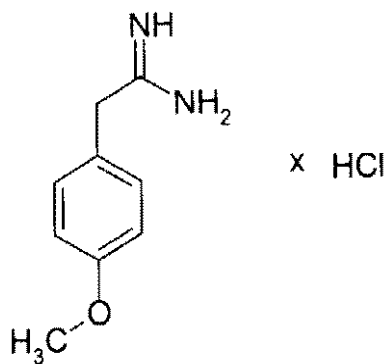
$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4): δ = 2.35 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.21-7.29 (m, 4H)。

【0088】

実施例 4 A

2 - (4 - メトキシフェニル) エタンアミジン塩酸塩

【化 13】



30

実施例 3 A と同様の方法で、塩化アンモニウム 21.4 g (400 mmol)、トリメチルアルミニウムの 2 M ヘキサン溶液 200 ml および 4-メトキシベンジルシアナイド 29.4 g (200 mmol) から出発して、2-(4-メトキシフェニル)エタンアミジン塩酸塩 28.5 g (理論値の 71.3%) を得る。

40

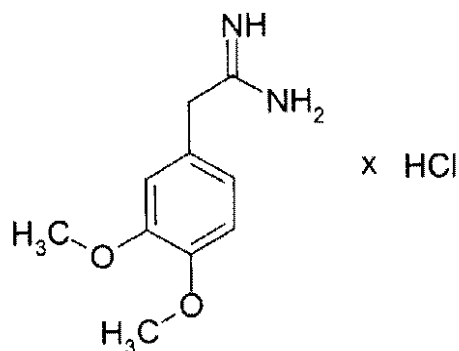
融点: 126℃。

【0089】

実施例 5 A

2 - (3,4-ジメトキシフェニル)エタンアミジン塩酸塩

【化 14】



10

実施例 3 A と同様の方法で、塩化アンモニウム 72.5 g (1.35 mol)、トリメチルアルミニウムの 2 M ヘキサン溶液 672 ml および 3,4 - ジメトキシベンジルシアナイド 120 g (677 mmol) から出発して、2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エタンアミジン塩酸塩 112 g (理論値の 71.7%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 3.62 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.92-7.14 (m, 3H)。

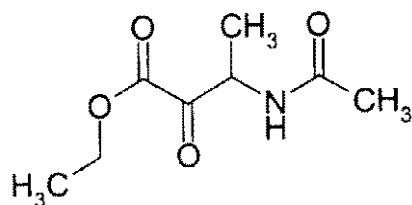
【0090】

実施例 6 A

エチル 3 - (アセチルアミノ) - 2 - オキソブタン酸塩

20

【化 15】



10.65 g (81.2 mmol) のアセチルアラニン (実施例 1 A) を、150 ml のテトラヒドロフランに取り、19.3 g (244 mmol) のピリジンと、へらの先端 (spatula tipful) の N,N - ジメチルアミノピリジンと共に、還流下で加熱する。沸騰させながら、22.2 g (162 mmol) のエチルオキサリル塩化物を滴加する。次いで混合物を還流で気体の放出が観察されなくなるまで加熱する。冷却後、バッチを氷水に添加し、有機相を酢酸エチル中で抽出する。乾燥した有機相を濃縮し、エタノールに直接溶解し、さらに反応させる。

30

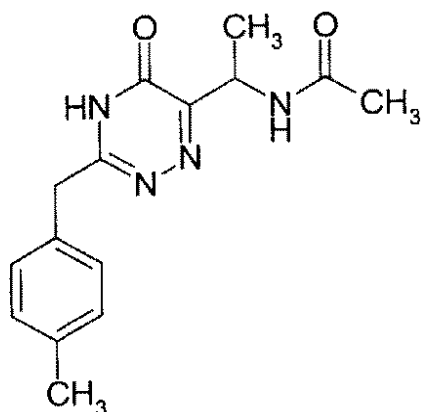
【0091】

実施例 7 A

N - { 1 - [3 - (4 - メチルベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } アセトアミド

40

【化 16】



10

10 g (54.2 mmol) の 2 - (4 - メチルフェニル) エタンアミジン塩酸塩 (実施例 3 A) を 100 ml のエタノールに取り、3.25 g (65.0 mmol) のヒドラジン水和物で処理する。混合物を 45 分間攪拌し、実施例 6 A の化合物を添加する。それを 4 時間、80 (液浴) で、一晚室温で攪拌する。その物質をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルを使用して予備的な画分を最初に分離する。生成物をジクロロメタン/メタノール 30 / 1 で抽出する。

20

収率：5.63 g (理論値の 36.3 %)

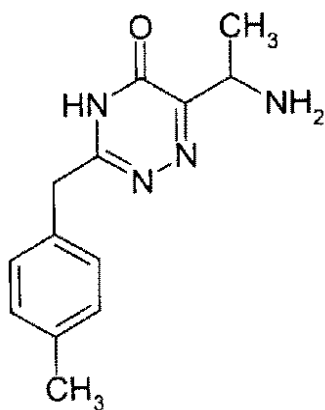
$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4): δ = 1.40 (d, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 5.12 (q, 1H), 7.12-7.23 (m, 4H)。

【0092】

実施例 8 A

6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (4 - メチルベンジル) - 1,2,4 - トリアジン - 5 (4 H) - オン

【化 17】



30

40

20 g (69.9 mmol) の N - { 1 - [3 - (4 - メチルベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] - エチル } アセトアミド (実施例 7 A) を、200 ml の 2 N 塩酸中で 18 時間還流下で攪拌する。冷却した混合物を、次いで 6 N NaOH を使用して中和し、減圧下で乾燥するまで蒸発させる。残渣をメタノール中で懸濁し、塩を分離、除去する。濃縮された濾液を、ジクロロメタン/メタノール 20 / 1 および 5 / 1 を使用してフラッシュ・クロマトグラフィーにかける。

収率：8 g (理論値の 46.9 %)

$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4): δ = 1.50 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.52 (q, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.13 (d, 2H)。

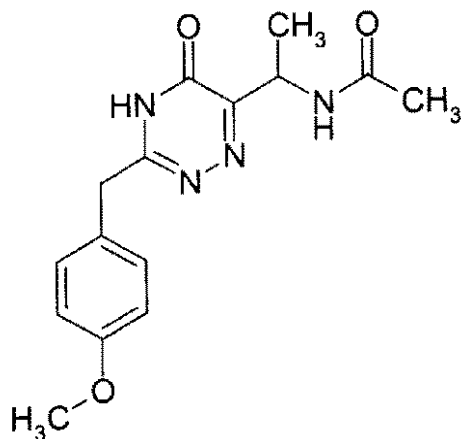
50

【 0 0 9 3 】

実施例 9 A

N - { 1 - [3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } アセトアミド

【 化 1 8 】



10

実施例 7 A と同様に、5.1 g (2 5 . 4 m m o l) の 2 - (4 - メトキシフェニル) エタ
ンアミジン塩酸塩 (実施例 4 A) を 1 . 5 3 g (3 0 . 5 m m o l) のヒドラジン水和物お
よび 7 . 1 4 g (3 8 . 1 m m o l) のエチル 3 - (アセチルアミノ) - 2 - オキソブタン
酸塩 (実施例 6 A) と反応させ、N - { 1 - [3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキ
ソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } アセトアミドを得る

20

。 収率 : 2 . 9 7 g (理論値の 3 8 . 7 %)

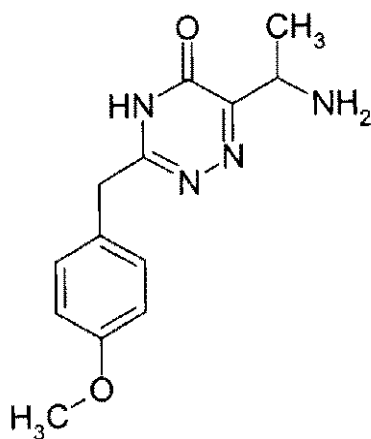
¹H-NMR (メタノール-d₄) : = 1.44 (d , 3H) , 1.99 (s , 3H) , 3.78 (s , 3H) , 3.91
(s , 2H) , 5.23 (q , 1H) , 6.90 (d , 2H) , 7.28 (d , 2H) 。

【 0 0 9 4 】

実施例 1 0 A

6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5
(4 H) - オン

【 化 1 9 】



40

実施例 8 A と同様に、17 g (5 6 . 2 m m o l) の N - { 1 - [3 - (4 - メトキシベ
ンジル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル] エチル }
アセトアミド (実施例 9 A) を反応させ、6 - (1 - アミノ - エチル) - 3 - (4 - メト

50

キシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (4 H) - オンを得る。

収率 : 5 g (理論値の 34.2 %)

$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4): δ = 1.55 (d, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.51 (q, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.24 (d, 2H).

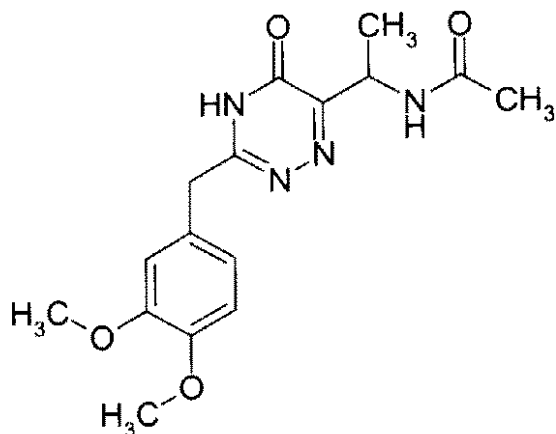
【0095】

実施例 11A

N - { 1 - [3 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } - アセトアミド

【化20】

10



20

実施例 7A と同様に、20.0 g (86.7 mmol) の 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エタンアミジン塩酸塩 (実施例 5A) を 5.21 g (104 mmol) のヒドラジン水和物および 24.3 g (130 mmol) のエチル 3 - (アセチルアミノ) - 2 - オキソブタン酸塩 (実施例 6A) と反応させ、N - { 1 - [3 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } アセトアミドを得る。

収率 : 15.5 g (理論値の 77.5 %)

$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4): δ = 1.40 (d, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.16 (q, 1H), 6.86-6.97 (m, 3H).

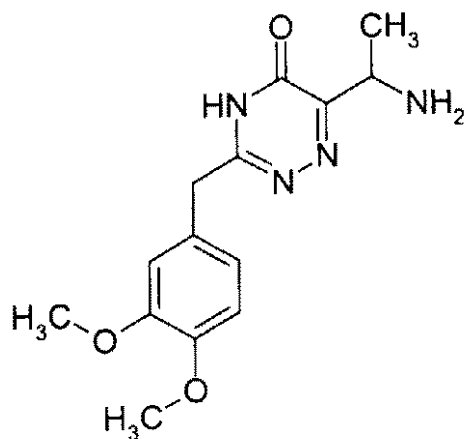
【0096】

実施例 12A

6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 (4 H) - オン

【化21】

30



10

実施例 8 A と同様に、23 g の N - { 1 - [3 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } アセトアミド (実施例 1 1 A) を反応させ、6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 (4 H) - オンを得る。

収率 : 10.1 g (理論値の 50.4 %)

$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4) : δ = 1.55 (d , 3H) , 3.78 (s , 3H) , 3.80 (s , 3H) , 3.83 (s , 2H) , 4.52 (q , 1H) , 6.83-6.98 (m , 3H) 。

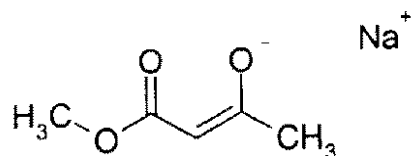
20

【 0 0 9 7 】

実施例 1 3 A

ナトリウム (2 E) - 4 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - ブテン - 2 - オレエート

【 化 2 2 】



30

鉱油中の 30 % 強水素化ナトリウム懸濁液 60 g (NaH の 744 mmol) を、不活性ガス雰囲気下、乾燥 THF 250 ml に懸濁する。THF 200 ml 中のメチルアセトアセレート 86.4 g (744 mmol) を徐々に滴加し、生成した水素を直接廃空気中に導く。滴加終了後、混合物を半時間還流攪拌し、冷却する。溶媒を真空下に除去し、残留固体をジエチルエーテルで洗浄する。

収率 : 81.9 g (理論値の 79.7 %)

融点 : 物質は 200 で分解する。

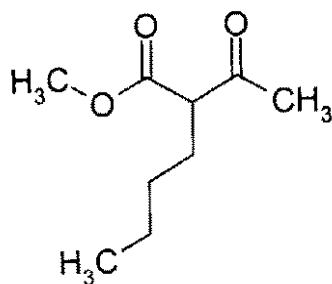
【 0 0 9 8 】

40

実施例 1 4 A

メチル 2 - アセチルヘキサノ酸塩

【 化 2 3 】



1,3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミドン中に懸濁させたナトリウム (2 E) - 4 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン - 2 - オレエート (実施例 1 3 A) 3 0 g (2 1 7 m m o l) およびヨウ化カリウム 1 . 2 4 g (7 . 5 m m o l) に臭化ブチル 2 9 . 8 g (2 1 7 m m o l) を滴加し、混合物を 8 0 で 1 時間還流撹拌する。冷却した混合物を氷水に加え、ジエチルエーテルで抽出する。エーテル相をチオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥、濃縮してクロマトグラフィーに付する。使用した溶出液は酢酸エチルの比率を逐次高めたシクロヘキサンである。

収率 : 1 1 . 6 g (理論値の 3 0 . 9 %)

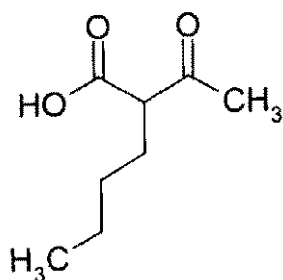
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0.90 (t , 3H) , 1.21-1.41 (m , 4H) , 1.80-1.90 (m , 2H) , 2.22 (s , 3H) , 3.41 (t , 1H) , 3.74 (s , 3H) 。

【 0 0 9 9 】

実施例 1 5 A

2 - アセチルヘキサン酸

【 化 2 4 】



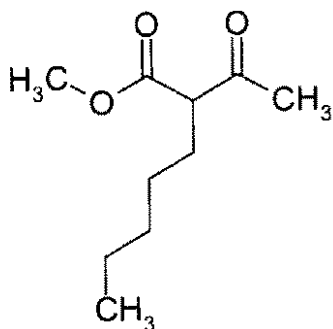
メチル 2 - アセチルヘキサノエート 3 . 0 8 g (1 7 . 9 m m o l) をジオキサン 1 0 m l に溶解し、0 に冷却する。3 . 5 M 水酸化カリウム溶液 7 . 0 0 m l を冷却しながら加える。5 時間の反応後、バッチを濃縮し、酢酸エチル 2 0 m l および水 2 0 m l で処理し、振り混ぜながら抽出する。水相を回収し、0 に冷却し、1 N 塩酸でゆっくりと処理して、p H 1 とする。混合物を次いでジクロロメタンにより抽出し、ジクロロメタン相を乾燥し、濃縮することなく、そのまま更なる反応に使用する。

【 0 1 0 0 】

実施例 1 6 A

メチル 2 - アセチルヘプタノエート

【 化 2 5 】



10

実施例 14 A と同様に、30 g (217 mmol) のナトリウム (2 E) - 4 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - プテン - 2 - オレエート (実施例 13 A) および 1.24 g (7.5 mmol) のヨウ化カリウムを 32.8 g (217 mmol) の臭化 n - ペンチルと反応させ、メチル 2 - アセチルヘプタノエートを得る。

収率：10.5 g (理論値の 26.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.89 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.42 (t, 1H), 3.73 (s, 3H)。

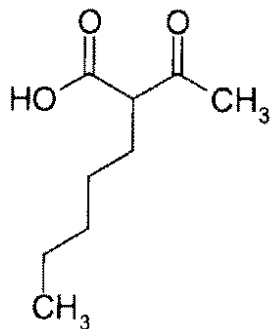
【0101】

実施例 17 A

20

2 - アセチルヘプタン酸

【化 26】



30

実施例 15 A と同様に、900 mg (5.23 mmol) のメチル 2 - アセチルヘプタノエート (実施例 16 A) を 2.5 ml の 3.5 M 水酸化カリウム溶液と反応させ、ジクロロメタン中で 2 - アセチルヘプタン酸を得る。

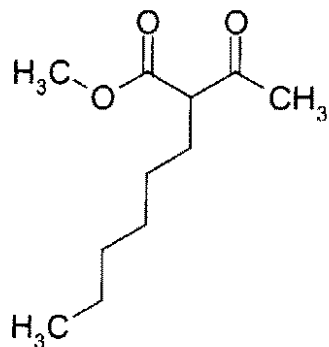
【0102】

実施例 18 A

メチル 2 - アセチルオクタノエート

【化 27】

40



10

実施例 14 A と同様に、30 g (217 mmol) のナトリウム (2 E) - 4 - メトキシ - 4 - オキシ - 2 - プテン - 2 - オレエート (実施例 13 A) および 1.24 g (7.5 mmol) のヨウ化カリウムを 37.7 g (228 mmol) の臭化ヘキシルと反応させ、メチル 2 - アセチルオクタノエートを得る。

収率：16.03 g (理論値の 36.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.89 (t, 3H), 1.19-1.39 (m, 8H), 1.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.42 (t, 1H), 3.73 (s, 3H).

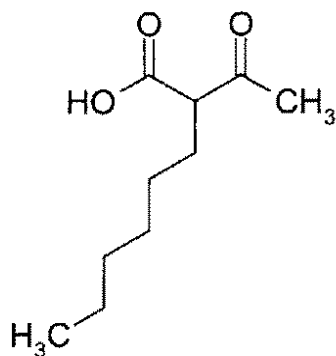
20

【0103】

実施例 19 A

2 - アセチルオクタン酸

【化 28】



30

実施例 15 A と同様に、3.16 g (15.8 mmol) のメチル 2 - アセチルオクタノエート (実施例 18 A) を 7 ml の 3.5 M 水酸化カリウム溶液と反応させ、ジクロロメタン中で 2 - アセチルオクタン酸を得る。

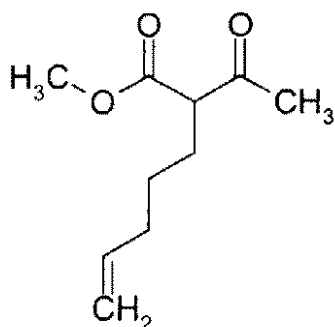
【0104】

実施例 20 A

メチル 2 - アセチル - 6 - ヘプテノエート

【化 29】

40



10

実施例 14 A と同様に、10 g (72.4 mmol) のナトリウム (2 E) - 4 - メトキシ - 4 - オキシ - 2 - ブテン - 2 - オレート (実施例 13 A) と 0.4 g (2.41 mmol) のヨウ化カリウムを 10.8 g (72.4 mmol) の 1 - ブロモペンテンと反応させ、メチル 2 - アセチル - 6 - ヘプテノエートを得る。

収率：5.0 g (理論値の 37.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): = 1.33-1.47 (m, 2H), 1.79-1.94 (m, 2H), 1.99-2.15 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (t, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.93-5.08 (m, 2H), 5.67-5.88 (m, 1H)。

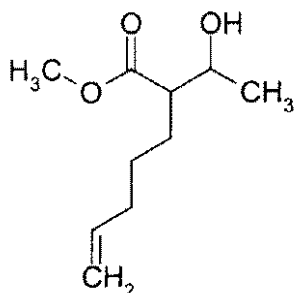
20

【0105】

実施例 21 A

メチル 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - ヘプテノエート

【化 30】



30

5.00 g (27.1 mmol) のメチル 2 - アセチル - 6 - ヘプテノエート (実施例 20 A) をメタノール 50 ml に取り、氷冷する。水素化ホウ素ナトリウム 0.56 g (14.9 mmol) を少しずつ加え、混合物を更に 1 時間攪拌する。バッチから溶媒を蒸発させ、ジエチルエーテルに取り、1 N 塩酸で洗浄する。有機相を乾燥させ、濃縮し、石油エーテル / 酢酸エチル 10 / 1 の溶出液を用いてフラッシュクロマトグラフィーにかける。

収率：4.9 g (理論値の 96.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ジアステレオマー混合物): = 1.17-1.25 (d, 3H), 1.33-1.48 (m, 2H), 1.55-1.71 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.29-2.49 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.85-3.99 (m, 1H), 4.91-5.07 (m, 2H), 5.67-5.90 (m, 1H)。

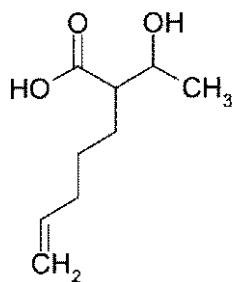
40

【0106】

実施例 22 A

2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - ヘプテン酸

【化 31】



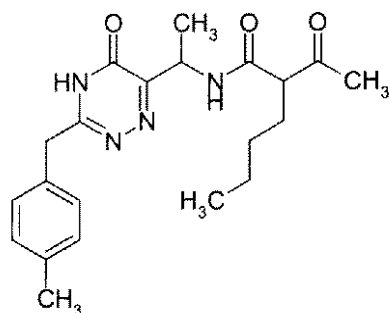
実施例 15 A と同様に、4.80 g (25.8 mmol) のメチル 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - ヘプテノート (実施例 21 A) を 39.0 ml の 1 M 水酸化ナトリウム溶液と反応させ、2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - ヘプテン酸を得る。

【0107】

実施例 23 A

2 - アセチル - N - { 1 - [3 - (4 - メチルベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } ヘキサナムド

【化32】



20

実施例 15 A からの量のジクロロメタン中の 2 - アセチルヘキサナム酸を 2.3 g (17.0 mmol) の 1 - ヒドロキシ - 1H - ベンゾトリアゾールおよび 3.44 g (34 mmol) の 4 - メチルモルホリンで処理し、-20 に冷却する。3.26 g (17.0 mmol) の N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩を加えた後、混合物を 30 分間攪拌する。同時に、冷却浴を取り除く。再び -20 に冷却後、6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1,2,4 - トリアジン - 5 (4H) - オン (実施例 8 A) 1.60 g を加え、混合物を室温に暖めながら一夜攪拌する。後処理のため、ジクロロメタン相を 1 N 硫酸水素カリウム溶液、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。乾燥有機相を濃縮し、ジクロロメタン / メタノール 100 / 1 ~ 30 / 1 を溶出液とするクロマトグラフにかける。

収率：1.69 g (理論値の 67.1%)

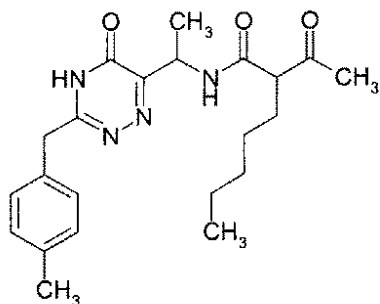
¹H-NMR (メタノール-d₄, ジアステレオマー混合物): = 0.83-0.93 (m, 3H), 1.16-1.40 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 4H)。

【0108】

実施例 24 A

2 - アセチル - N - { 1 - [3 - (4 - メチルベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } ヘプタンアミド

【化33】



実施例 17 A からの量のジクロロメタン中の 2 - アセチルヘプタン酸を、実施例 23 A と同様に 680 mg (5.0 mmol) の 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール、1.52 g (15.0 mmol) の 4 - メチルモルホリン、960 mg (5.0 mmol) の N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩および 1.22 g (5.00 mmol) の 6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (4 - メチルベンジル) - 1,2,4 - トリアジン - 5 (4H) - オン (実施例 8 A) と反応させ、2 - アセチル - N - {1 - [3 - (4 - メチルベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] - エチル}ヘプタンアミドを得る。

収率: 533 mg (理論値の 26.8%)

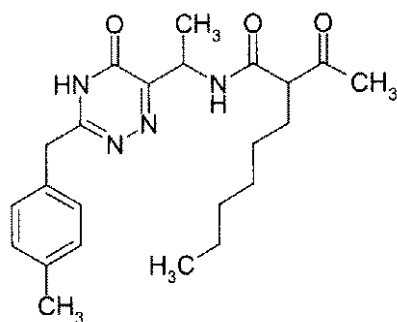
¹H-NMR (メタノール-d₄, ジアステレオマー混合物): δ = 0.82-0.93 (m, 3H), 1.19-1.34 (m, 6H), 1.44 (d, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 4H).

【0109】

実施例 25 A

2 - アセチル - N - {1 - [3 - (4 - メチルベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル]エチル}オクタンアミド

【化 34】



実施例 19 A からの量のジクロロメタン中の 2 - アセチルオクタン酸を、実施例 23 A と同様に 2.14 g (15.8 mmol) の 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール、1.90 g (18.8 mmol) の 4 - メチルモルホリン、3.03 g (15.8 mmol) の N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩および 3.80 g (15.6 mmol) の 6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (4 - メチル - ベンジル) - 1,2,4 - トリアジン - 5 (4H) - オン (実施例 8 A) と反応させ、2 - アセチル - N - {1 - [3 - (4 - メチル - ベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] - エチル}オクタンアミドを得る。

収率: 909 mg (理論値の 14.2%)

【表 1】

LC-MS : 保持時間 3.89 分、3.94 分、 m/z 413.3 $[M+H]^+$

LC パラメーター : 溶液 A アセトニトリル + 0.1 % 蟻酸

溶液 B 水 + 0.1 % 蟻酸

カラムオープン 40 °C

カラムシンメトリ C18 50 mm x 2.1 mm

勾配 :	時間	% A	% B	流量
	0	10	90	0.5
	4	90	10	0.5
	6	90	10	0.5
	6.1	10	90	1.0
	7.5	10	90	0.5
	9	90	10	0.8

10

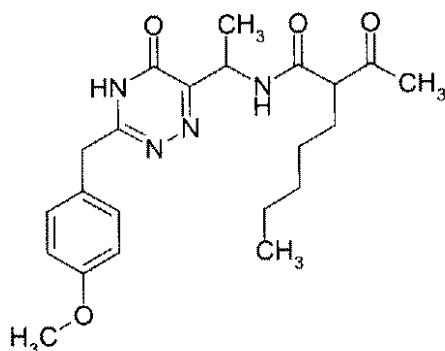
【0110】

実施例 26A

2 - アセチル - N - { 1 - [3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } ヘプタンアミド

【化 35】

20



30

実施例 17A に従い、1.29 g (6.91 mmol) のメチル 2 - アセチルヘプタノエート (実施例 16A) を 2 - アセチルヘプタン酸に加水分解する。実施例 23A と同様に、その酸を 20 ml のジクロロメタン中で 903 mg (6.90 mmol) の 1 - ヒドロキシ - 1H - ベンゾトリアゾール、2.02 g (20 mmol) の 4 - メチルモルホリン、1.32 g (6.90 mmol) の N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩および 890 mg (3.4 mmol) の 6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1,2,4 - トリアジン - 5 (4H) - オン (実施例 10A) と反応させ、2 - アセチル - N - { 1 - [3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } ヘプタンアミドを得る。

40

収率 : 357 mg (理論値の 25.3 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ジアステレオマー混合物): δ = 0.78-0.94 (m, 3H), 1.19-1.34 (m, 6H), 1.46 (d, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.20 and 2.24 (each s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 6.83-7.31 (m, 4H, CHCl_3 シグナル下)。

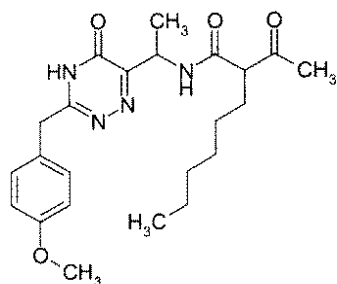
【0111】

実施例 27A

2 - アセチル - N - { 1 - [3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } オクタンアミド

【化 36】

50



実施例 19 A に従い、1.18 g (5.91 mmol) のメチル 2 - アセチルオクタノエート (実施例 18 A) を 2 - アセチルオクタン酸に加水分解する。実施例 23 A と同様に、その酸を 20 ml のジクロロメタン中で 800 mg (5.90 mmol) の 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール、1.66 g (16.4 mmol) の 4 - メチルモルホリン、1.13 g (5.9 mmol) の N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩および 900 mg (3.5 mmol) の 6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1,2,4 - トリアジン - 5 (4 H) - オン (実施例 10 A) と反応させ、2 - アセチル - N - {1 - [3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル]エチル}オクタンアミドを得る。

収率：722 mg (理論値の 48.7%)

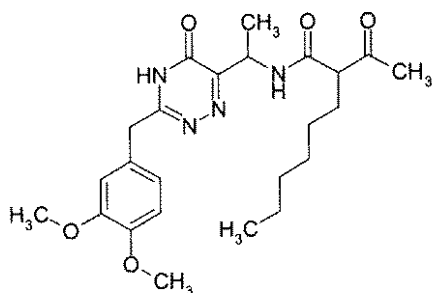
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ジアステレオマー混合物): δ = 0.80-0.90 (m, 3H), 1.16-1.33 (m, 8H), 1.46 (d, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.20 and 2.23 (each s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 6.85-7.30 (m, 4H, CHCl_3 シグナル下)

【0112】

実施例 28 A

2 - アセチル - N - {1 - [3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル]エチル} - オクタンアミド

【化 37】



実施例 19 A に従い、601 g (3.0 mmol) のメチル 2 - アセチルオクタノエート (実施例 18 A) を 2 - アセチルオクタン酸に加水分解する。実施例 23 A と同様に、その酸を 20 ml のジクロロメタン中で 1.08 g (8.0 mmol) の 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール、1.62 g (16.0 mmol) の 4 - メチルモルホリン、1.53 g (8.0 mmol) の N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩および 870 mg (3.0 mmol) の 6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3,4 - メトキシベンジル) - 1,2,4 - トリアジン - 5 (4 H) - オン (実施例 12 A) と反応させ、2 - アセチル - N - {1 - [3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル]エチル}オクタンアミドを得る。

収率：149 mg (理論値の 10.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , ジアステレオマー混合物): δ = 0.79-0.90 (m, 3H), 1.08-1.34 (

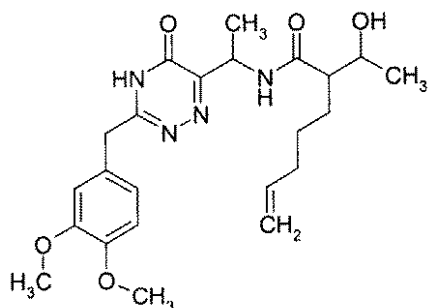
m, 1H), 1.59 (m, 2H), 2.08 and 2.09 (each s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.79-6.99 (m, 3H)。

【0113】

実施例 29 A

N - { 1 - [3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - ヘプテンアミド

【化 38】



10

742 mg (4.31 mmol) の 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - ヘプテン酸 (実施例 22 A) を、実施例 23 A と同様に 580 mg (4.31 mmol) の 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール、870 mg (8.61 mmol) の 4 - メチルモルホリン、830 mg (4.31 mmol) の N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩および 500 mg (1.72 mmol) の 6 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 1,2,4 - トリアジン - 5 (4 H) - オン (実施例 12 A) と反応させ、N - { 1 - [3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - ヘプテンアミドを得る。

20

収率：285 mg (理論値の 37.2 %)

¹H-NMR (メタノール-d₄, ジアステレオマー混合物) : = 1.10-1.19 (m, 3H), 1.25-1.79 (m, 7H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 1H), 3.66-3.85 (m, 9H), 4.90-5.02 (m, 2H), 5.10-5.21 (m, 1H), 5.67-5.85 (m, 1H), 6.85-6.99 (m, 3H).

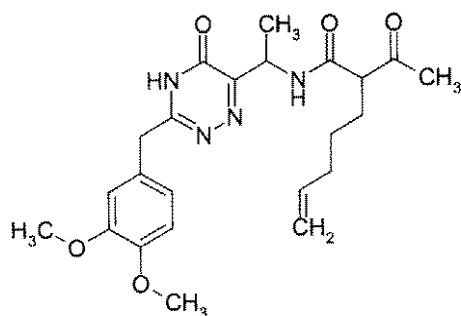
30

【0114】

実施例 30 A

2 - アセチル - N - { 1 - [3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } - 6 - ヘプテンアミド

【化 39】



40

5 ml ジクロロメタン中の 100 mg (0.76 mmol) 塩化オキサリルを、-70 で 130 mg (1.64 mmol) のジメチルスルホキシドで滴下処理する。混合物を -70 で 30 分間攪拌し、280 mg (0.63 mmol) の N - { 1 - [3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イ

50

ル]エチル}-2-(1-ヒドロキシエチル)-6-ヘプテンアミド(実施例29A)を添加する。さらに30分間、その間にバッチの温度が約-60に上昇した後、320mg(3.15mmol)のトリエチルアミンを添加し、冷却槽を取り除く。バッチがほぼ室温まで温まったら、10mlの水を添加し、短く攪拌した後、相を分離する。乾燥した有機相を、ジクロロメタン/メタノール50/1でクロマトグラフィーにかける。

収率: 175mg(理論値の55.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (メタノール- d_4 , ジアステレオマー混合物): δ = 1.27-1.38 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.99-2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 8H), 4.87-5.03 (m, 2H), 5.09-5.17 (m, 1H), 5.68-5.84 (m, 1H), 6.85-6.99 (m, 3H).

10

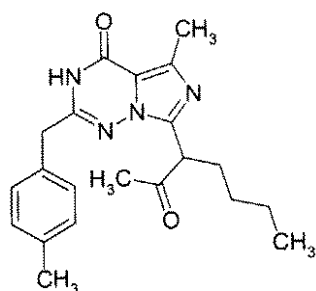
【0115】

実施例

実施例1

7-(1-アセチルベンチル)-5-メチル-2-(4-メチルベンジル)イミダゾ[5-1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン

【化40】



20

20mlジクロロエタン中の1.66g(4.31mmol)の2-アセチル-N-{1-[3-(4-メチルベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル]エチル}ヘキサンアミド(実施例23A)を3.31g(21.6mmol)のオキシ塩化リンで処理し、混合物を100、還流下で1時間攪拌する。冷却した混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、溶媒を除去する。ジクロロメタン/メタノール70/1を使用して生成物をクロマトグラフィーにかける。

30

収率: 1.58g(定量的)

R_f 値(ジクロロメタン/メタノール10/1): 0.58

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4): δ = 0.90 (t, 3H), 1.26-1.40 (m, 4H), 1.92-2.27 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.24 (d, 2H).

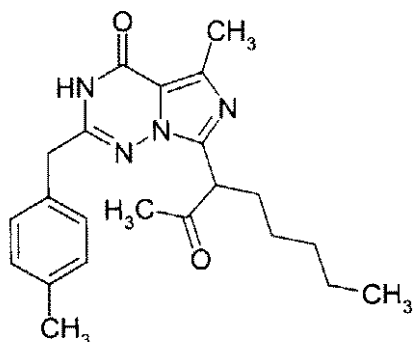
【0116】

実施例2

7-(1-アセチルヘキシル)-5-メチル-2-(4-メチルベンジル)イミダゾ[5-1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン

【化41】

40



10

実施例 1 と同様に、520 mg (1.30 mmol) の 2 - アセチル - N - { 1 - [3 - (4 - メチルベンジル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } ヘプタンアミド (実施例 24 A) および 1.99 g (13.0 mmol) の オキシ塩化リンを反応させ、7 - (1 - アセチル - ヘキシル) - 5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル) イミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オンを得る。

収率 : 495 mg (定量的)

R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 10 / 1) : 0.56

¹H-NMR (300 MHz, メタノール-d₄) : = 0.88 (t, 3H), 1.18-1.38 (m, 6H), 1.93-2.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.25 (d, 2H).

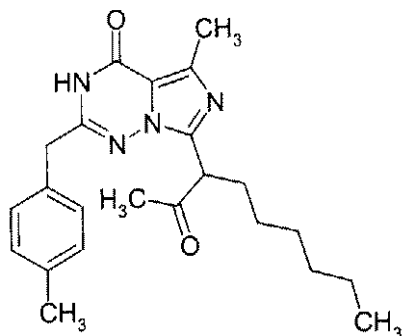
20

【 0117 】

実施例 3

7 - (1 - アセチルヘプチル) - 5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル) イミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン

【 化 4 2 】



30

実施例 1 と同様に、910 mg (2.20 mmol) の 2 - アセチル - N - { 1 - [3 - (4 - メチルベンジル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル] エチル } オクタンアミド (実施例 25 A) および 1.65 g (10.7 mmol) の オキシ塩化リンを反応させ、7 - (1 - アセチルヘプチル) - 5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル) イミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オンを得る。

40

収率 : 870 mg (定量的)

R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 10 / 1) : 0.64

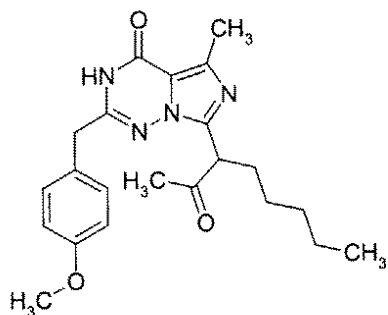
¹H-NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : = 0.88 (t, 3H), 1.15-1.38 (m, 8H), 1.93-2.24 (m, 5H, s at 2.17), 2.31 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.24 (d, 2H).

【 0118 】

50

実施例 4

7 - (1 - アセチルヘキシル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ
 5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン
 【化 4 3】



10

実施例 1 と同様に、340 mg (0.82 mmol) の 2 - アセチル - N - { 1 - [3 -
 (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6
 - イル] エチル } ヘプタンアミド (実施例 26 A) および 540 g (3.50 mmol)
 のオキシ塩化リンを反応させ、7 - (1 - アセチルヘキシル) - 2 - (4 - メトキシベン
 ジル) - 5 - メチルイミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン
 を得る。

20

収率 : 218 mg (理論値の 67.0 %)

R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 10 / 1) : 0.56

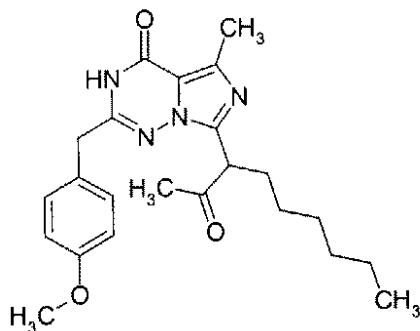
¹H-NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : = 0.85 (t, 3H), 1.18-1.35 (m, 6H), 1.95-2.
 .12 (m, 5H, s at 2.03), 2.53 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.27 (m,
 1H), 6.88 (d, 2H), 7.25 (d, 2H).

【 0 1 1 9 】

実施例 5

7 - (1 - アセチルヘプチル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン
 【化 4 4】

30



40

実施例 1 と同様に、710 mg (1.65 mmol) の 2 - アセチル - N - { 1 - [3 -
 (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6
 - イル] エチル } オクタンアミド (実施例 27 A) および 1.23 g (8.00 mmol)
 のオキシ塩化リンを反応させ、7 - (1 - アセチルヘプチル) - 2 - (4 - メトキシベン
 ジル) - 5 - メチルイミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン
 を得る。

収率 : 507 mg (理論値の 75.1 %)

R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 10 / 1) : 0.47

¹H-NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : = 0.86 (t, 3H), 1.15-1.35 (m, 8H), 1.95-2. 50

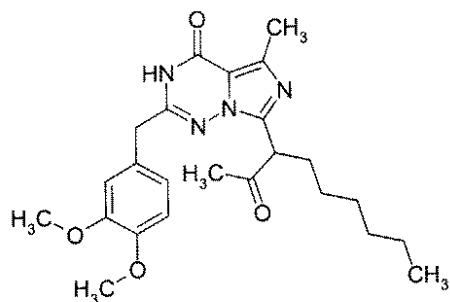
13 (m, 5H, s at 2.03), 2.53 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)。

【0120】

実施例 6

7 - (1 - アセチルヘプチル) - 2 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ[5 - 1 - f][1,2,4] - トリアジン - 4 (3H) - オン

【化45】



10

実施例 1 と同様に、150 mg (0.32 mmol) の 2 - アセチル - N - {1 - [3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル} オクタンアミド (実施例 28A) および 250 g (1.61 mmol) のオキシ塩化リンを反応させ、7 - (1 - アセチルヘプチル) - 2 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ[5 - 1 - f][1,2,4] トリアジン - 4 (3H) - オンを得る。

20

収率：80 mg (理論値の 55.9%)

R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 10/1)：0.62

¹H-NMR (400 MHz, メタノール-d₄): = 0.85 (t, 3H), 1.15-1.32 (m, 8H), 1.99-2.14 (m, 5H, s at 2.03), 2.54 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) 4.27 (m, 1H), 6.87-6.97 (m, 3H)。

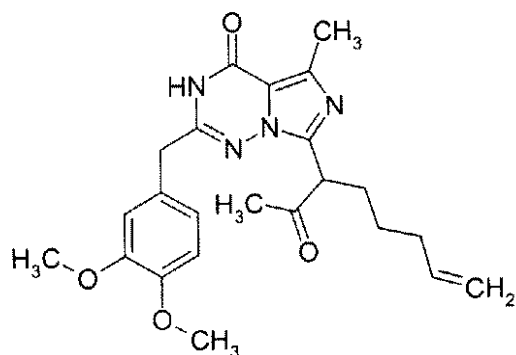
【0121】

実施例 7

7 - (1 - アセチル - 5 - ヘキセニル) - 2 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ[5 - 1 - f][1,2,4] トリアジン - 4 (3H) - オン

30

【化46】



40

実施例 1 と同様に、160 mg (0.36 mmol) の 2 - アセチル - N - {1 - [3 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - トリアジン - 6 - イル] エチル} - 6 - ヘプテンアミド (実施例 30A) と 0.06 g (0.36 mmol) のオキシ塩化リンを反応させ、7 - (1 - アセチル - 5 - ヘキセニル) - 2 - (3,4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ[5 - 1 - f][1,2,4] トリアジン - 4 (3H) - オンを得る。

収率：115 mg (理論値の 74.9%)

50

R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 10/1) : 0.58

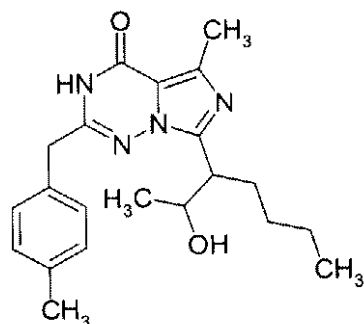
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4): = 1.22-1.37 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 7H, s at 2.02), 2.54 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) 4.28 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 2H), 5.68-5.80 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 3H)。

【0122】

実施例 8

7 - [1 - (1 - ヒドロキシエチル)ペンチル] - 5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル)イミダゾ[5 - 1 - f][1,2,4]トリアジン - 4(3H) - オン

【化47】



10

20

200 mg (0.55 mmol) の 7 - (1 - アセチルペンチル) - 5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル)イミダゾ[5 - 1 - f][1,2,4]トリアジン - 4(3H) - オン (実施例 1) を 5 ml のエタノールに溶解し、38 mg (1.00 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムで少しずつ処理する。バッチを室温で 1 時間攪拌し、数滴の 2 N 塩酸で中和する。溶媒を真空下で除去し、ジクロロメタン/メタノール 40/1 の溶出液を使用して残渣をクロマトグラフィーにかける。

収率: 46 mg (理論値の 22.9%)

R_f 値 (ジクロロメタン/メタノール 10/1) : 0.44

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4 , ジアステレオマー混合物): = 0.82 (t, 3H), 0.91-1.37 (m, 7H), 1.68-2.09 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.53 and 2.54 (each s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.97-4.13 (m, 1H), 7.10-7.26 (m, 4H)。

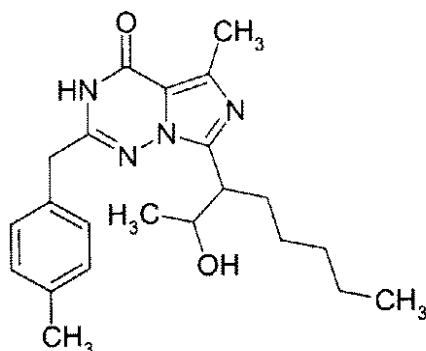
30

【0123】

実施例 9

7 - [1 - (1 - ヒドロキシエチル)ヘキシル] - 5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル)イミダゾ[5 - 1 - f][1,2,4]トリアジン - 4(3H) - オン

【化48】



40

100 mg (0.26 mmol) の 7 - (1 - アセチルヘキシル) - 5 - メチル - 2 - (4 - メチルベンジル)イミダゾ[5 - 1 - f][1,2,4]トリアジン - 4(3H) - オン (実施例 2) を実施例 8 と同様に 15 mg (0.39 mmol) の水素化ホウ素ナトリ

50

ウムと反応させ、7-[1-(1-ヒドロキシエチル)ヘキシル]-5-メチル-2-(4-メチルベンジル)-イミダゾ[5-1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オンを得る。

収率：43mg(理論値の42.8%)

R_f 値(ジクロロメタン/メタノール10/1)：0.44

¹H-NMR(400 MHz, メタノール-d₄, ジアステレオマー混合物)： = 0.81-0.91 (m, 3H), 1.05 and 1.12 (each d, 3H), 1.18-1.36 (m, 6H), 1.80-2.08 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.62 and 2.67 (each s, 3H), 3.44-3.57 (m, 1H) 3.84 and 3.86 (each s, 2H), 3.97-4.16 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)。

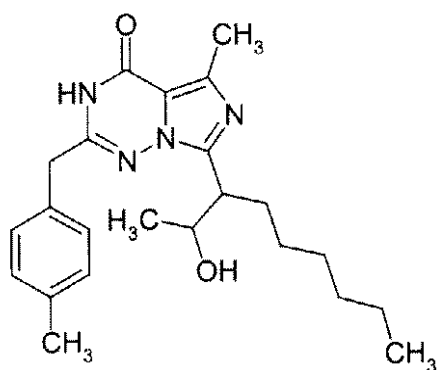
【0124】

10

実施例10

7-[1-(1-ヒドロキシエチル)ヘプチル]-5-メチル-2-(4-メチルベンジル)イミダゾ[5-1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン

【化49】



20

100mg(0.25mmol)の7-(1-アセチルヘプチル)-5-メチル-2-(4-メチルベンジル)イミダゾ[5-1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン(実施例3)を実施例8と同様に10mg(0.25mmol)の水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、7-[1-(1-ヒドロキシエチル)ヘプチル]-5-メチル-2-(4-メチルベンジル)-イミダゾ[5-1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オンを得る。

30

収率：33mg(理論値の32.8%)

R_f 値(ジクロロメタン/メタノール10/1)：0.54

¹H-NMR(400 MHz, メタノール-d₄, ジアステレオマー混合物)： = 0.80-0.94 (m, 3H), 1.05 and 1.12 (each d, 3H), 1.18-1.38 (m, 8H), 1.78-2.09 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.62 and 2.67 (each s, 3H), 3.44-3.57 (m, 1H) 3.84 and 3.88 (each s, 2H), 3.97-4.15 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)。

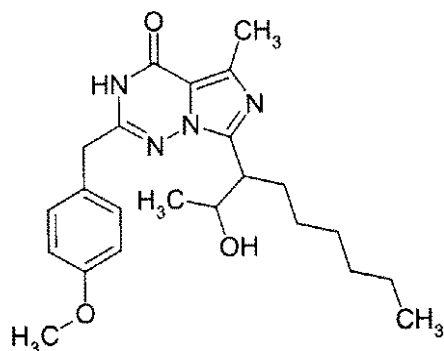
【0125】

実施例11

40

7-[1-(1-ヒドロキシエチル)ヘプチル]-2-(4-メトキシベンジル)-5-メチルイミダゾ[5-1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン

【化50】



10

100 mg (0.24 mmol) の 7 - (1 - アセチルヘプチル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン (実施例 5) を実施例 8 と同様に 17 mg (0.45 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、 7 - [1 - (1 - ヒドロキシエチル) ヘプチル] - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オンを得る。

収率 : 14 mg (理論値の 13.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4 , ジアステレオマー混合物): δ = 0.84 (t, 3H), 0.84-1.37 (m, 11H), 1.67-2.09 (m, 2H), 2.53 and 2.54 (each s, 3H), 3.32-3.41 (m, 1H) 3.76-3.78 (m, 5H), 3.98-4.13 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.26 (d, 2H)。

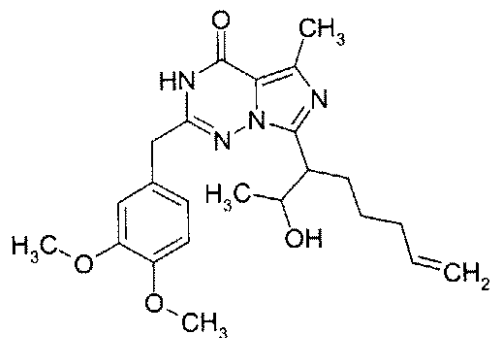
20

【 0 1 2 6 】

実施例 12

2 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - [1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヘキセニル] - 5 - メチルイミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン

【 化 5 1 】



30

90 mg (0.20 mmol) の 7 - (1 - アセチル - 5 - ヘキセニル) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - メチルイミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン (実施例 7) を実施例 8 と同様に 8 mg (0.20 mmol) の水素化ホウ素ナトリウム反応させ、 2 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - [1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヘキセニル] - 5 - メチルイミダゾ [5 - 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オンを得る。

40

収率 : 43 mg (理論値の 50.4%)

R_f 値 (ジクロロメタン / メタノール 10 / 1) : 0.40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4 , ジアステレオマー混合物): δ = 0.92-1.25 (m, 5H , each d at 0.94 and 1.19), 1.70-2.12 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 8H), 3.98-4.13 (m, 1H) 4.85-4.94 (m, 2H), 5.64-5.76 (m, 1H), 6.87-6.98 (m, 3H)。

50

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/068423 A1(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 487/04,
A61K 31/53, A61P 25/00, C07D 253/06 // (C07D 487/04,
253/00, 255/00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01392

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Februar 2002 (11.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 08 752.7 23. Februar 2001 (23.02.2001) DECU, CZ, DL, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH,
GI, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU,
SD, SI, SG, SL, SK, SJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

*hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,
GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, SJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIEWÖHNER, Ulrich
[DE/DE]; Gartenstrasse 3, 42929 Wermelskirchen (DE).
SCHAUSS, Dagmar [DE/DE]; Mittelstrasse 36, 42697
Solingen (DE). KÖNIG, Gerhard [DE/DE]; Burgmüller-
strasse 47, 40235 Düsseldorf (DE). HENDRIX, Martin
[DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE). BÖSS,
Frank-Gerhard [DE/DE]; Auf dem Scheidt 29 f, 42115
Wuppertal (DE). VAN DER STAAY, Franz-Josef
[DE/DE]; Matthias-Claudius-Weg 15 a, 53797 Lohmar
(DE). SCHREIBER, Rudy [DE/DE]; Am Beethovenpark
34, 50935 Köln (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz
[DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). MORI-
WAKI, Toshiya [JP/JP]; 2-25-4 Kiyamao, Ikoma-shi,
Nara 630-0121 (JP).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINONES

(54) Bezeichnung: NEUE SUBSTITUIERTE IMIDAZOTRIAZINONE

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted imidazotriazinones, to a method for their production and to the use thereof
for producing medicaments, in particular to improve perception, powers of concentration, learning capacity and/or memory reten-
tiveness.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Imidazotriazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung,
und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln insbesondere zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung,
Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

WO 02/068423 A1

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 1 -

Neue Substituierte Imidazotriazinone

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Imidazotriazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln insbesondere zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

Phosphodiesterasen (PDE's) spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation der intrazellulären cGMP- und cAMP-Spiegel. Von den bisher beschriebenen Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen PDE 1 bis PDE 10 (Beavo und Reifanyder *Trends in Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 150 – 155; Sonderling und Beavo *Curr. Opin. Cell Biol.* **2000**, *12*, 174-179) sind die PDE 1, 2, 5, 9 und 10 im Wesentlichen für den Metabolismus von cGMP verantwortlich. Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung dieser cGMP-metabolisierenden PDE's im Gewebe sollten selektive Inhibitoren je nach Gewebsverteilung des entsprechenden Isoenzym die c-GMP-Spiegel im entsprechenden Gewebe anheben.

Die Besonderheit der PDE 2 liegt in ihrer positiven kooperativen Kinetik bzgl. des Substrates cGMP. Es wurde postuliert, dass geringe Mengen von cGMP an die sogenannte cGMP-bindende Domäne binden und dadurch eine Aktivierung des Enzyms bewirken. Hierdurch erhöht sich auch die Affinität der katalytischen Domäne gegenüber cGMP und cAMP (Martins et al. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 1973-1979). Deswegen kann PDE 2 durch geringe Mengen von cGMP beide second messenger-Systeme hydrolisieren und dadurch auch kontrollieren.

PDE 2 ist aus verschiedenen Geweben, beispielsweise aus Herz, Nebenniere, Leber, Thrombocyten und insbesondere Gehirn isoliert worden. Im Gehirn wird PDE 2-mRNA stark in der Gehirnrinde (cortex), den Basalganglien sowie im Hippocampus exprimiert (Sonnenburg et al. *Biol. Chem.* **1991**, *266*, 17655-17661). Die Sequenz der menschlichen Isoform PDE 2A3 Sequenz wurde von Rosman et al.

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 2 -

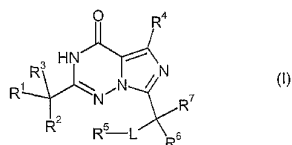
Gene 1997, 191, 89-95. berichtet. Von den untersuchten Geweben wurde hierin die Expression von PDE 2A stark in Gehirn und Herz und schwächer in Leber, Skelettmuskel, Niere und Pankreas nachgewiesen.

- 5 Das US-A-4,278,673 offenbart Imidazopyrimidinone mit cAMP-PDE-inhibitorischer Wirkung zur Behandlung von Asthma und Bronchitis.

Aus der WO-A-99/67244 und der WO-A-99/24433 sind 7-Alkyl-2-phenyl-imidazo-
triazinone mit PDE 5-inhibierender Wirkung zur Behandlung von Gefäßkran-
10 kungen bekannt.

Die EP-A-0 771 799, die WO-A-98/40384 und die WO-A-00/12504 beschreiben
Purin-, Allopurinol- bzw. Triazolopyrimidinon-Derivate, deren inhibitorische Wir-
15 kung auf cGMP-metabolisierende PDEs und ihre Eignung zur Behandlung von Gefäß-
erkrankungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel
(I),



20

worin

- R¹ Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden mit Resten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen,
25 Cyano, -NHCOR⁸, -NHSO₂R⁹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂R¹², und -NR¹³R¹⁴ substi-
tuiert sein kann, bedeutet,

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 3 -

worin

R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl sind, und

5

R^9 und R^{12} unabhängig voneinander (C₁-C₄)-Alkyl sind,

oder

10

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Azetidin-1-yl-, Pyrrol-1-yl-, Piperid-1-yl-, Azepin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder Morpholin-1-yl-Rest bilden,

oder

15

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Azetidin-1-yl-, Pyrrol-1-yl-, Piperid-1-yl-, Azepin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder Morpholin-1-yl-Rest bilden,

20

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

R^4 (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R^5 (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

25

R^6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R^7 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl oder (C₂-C₁₀)-Alkynyl bedeutet, und

30

L Carbonyl oder Hydroxymethandiyl bedeutet,

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 4 -

und deren physiologisch verträgliche Salze, Hydrate und/oder Solvate.

5 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl und (C₂-C₇)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10, 1 bis 4, 1 bis 3 bzw. 4 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und n-Heptyl.

10 (C₂-C₁₀)-Alkenyl und (C₂-C₇)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bzw. 4 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl, n-But-2-en-1-yl, n-Pent-4-en-1-yl und n-Hex-5-en-1-yl.

15 (C₂-C₁₀)-Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl, n-But-2-in-1-yl, n-Pent-4-in-1-yl und n-Hex-5-in-1-yl.

20 (C₁-C₄)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt sind Methoxy und Ethoxy.

25 (C₅-C₈)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

30 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 5 -

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Wasser.

Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei R¹ Phenyl, dessen meta- und/oder para-Positionen bis zu dreifach gleich oder verschieden mit Resten

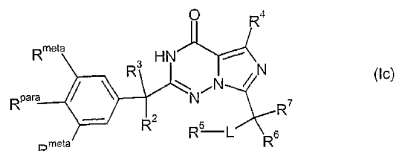
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 6 -

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und -SO₂NR¹⁰R¹¹ substituiert sind, bedeutet, und R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹ und L die oben angegebene Bedeutung haben.

- 5 Unter den meta- und para-Positionen des Phenylrings sind diejenigen Positionen zu verstehen, die meta bzw. para zur CR²R³-Gruppe stehen. Diese Positionen können durch die folgende Strukturformel (Ic) veranschaulicht werden:



10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic), in welchen die meta- und eine para-Position des Phenylrestes substituiert sind, und die zweite meta-Position unsubstituiert ist.

15

Ebenso bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei R⁷ (C₄-C₇)-Alkyl oder (C₄-C₇)-Alkenyl bedeutet und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und L die oben angegebene Bedeutung haben.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

wobei

25

R¹ Phenyl, dessen meta- und/oder para-Positionen bis zu dreifach gleich oder verschieden mit Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und -SO₂NR¹⁰R¹¹ substituiert sind, bedeutet,

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 7 -

worin R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl sind,

R^2 und R^3 Wasserstoff bedeuten,

5

R^4 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R^5 Methyl bedeutet,

10

R^6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

L Carbonyl oder Hydroxymethandiyl bedeutet, und

R^7 n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Pent-4-en-1-yl bedeutet.

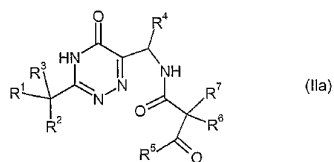
15

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein neues Herstellungsverfahren für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und L die oben angegebene Bedeutung haben,

20

wobei

[A] eine Verbindung der allgemeinen Formel (IIa),



25

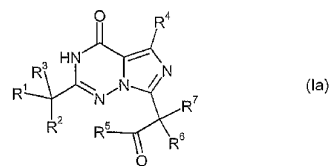
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 8 -

unter geeigneten Kondensationsbedingungen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia),



5

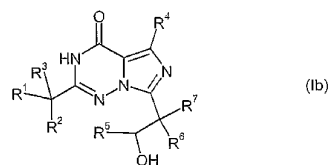
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

10

und dann gegebenenfalls

[B] zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ib)



15

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

unter geeigneten Bedingungen reduziert wird.

20

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 9 -

Die Kondensation gemäß Reaktionsschritt [A] kann durch Erhitzen der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels, insbesondere eines solchen Lösungsmittels, welches mit Wasser ein azeotropes Gemisch bildet wie beispielsweise Toluol oder Xylol, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Säurekatalysators und/oder eines wasserbindenden Mittels erfolgen. Als Säurekatalysator eignet sich beispielsweise Chlorwasserstoff, als wasserbindende Mittel können beispielsweise Acetylchlorid, Phosphorpentoxid oder Phosphoroxychlorid verwendet werden. Bevorzugt wird die Kondensation in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von 1 – 10, vorzugsweise 3 – 7 Äquivalenten Phosphoroxychlorid durchgeführt (vgl. *Chem. Ind.* **1983**, 331-335).

Als inerte Lösungsmittel für die Kondensation eignen sich die üblichen organischen Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktion, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt ist 1,2-Dichlorethan.

Die Reaktionstemperatur kann in einem größeren Bereich variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von –20°C bis 200°C, bevorzugt von –20°C bis 90°C.

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck zu arbeiten (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Reduktion gemäß Reaktionsschritt [B] kann nach üblichen Methoden erfolgen.

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 10 -

Die Reduktionen erfolgen im Allgemeinen mit Hydriden oder mit Boranen, Diboranen oder ihren Komplexverbindungen in inerten Lösungsmitteln.

5 Die Reduktionen können auch durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten Lösungsmitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Aktivkohle oder Platin durchgeführt werden.

10 Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

15 Als Lösungsmittel für die Reduktion eignen sich hierbei alle Lösungsmittel, die sich unter den Reduktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, Diethylenglycoldimethylether
20 oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis
25 zum jeweiligen Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt von -5°C bis 30°C .

Falls erforderlich, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in die reinen Diastereomeren und/oder reinen Enantiomeren getrennt werden. Dazu eignet sich be-
30 spielsweise die chromatographische Trennung unter Normal-, Mittel- oder Hochdruckbedingungen auf stationären Phasen wie beispielsweise Kieselgel oder

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 11 -

Reversed Phase-modifizierten Kieselgelen oder chiral modifizierten Kieselgelen. Bevorzugt wird nach der Methode der High Performance Liquid Chromatography (=HPLC) mit chiralen stationären Kieselgelphasen gearbeitet. Besonders geeignet für die Trennung der Racemate sind chirale Polyamid-Kieselgelphasen auf Basis der Monomeren N-Methacryloyl-L-leucin-d-menthylamid oder N-Methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid (vgl. EP-A-0 379 917).

Es kann sich auch als günstig erweisen, diastereomeren- und/oder enantiomerenreine Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) im Reaktionsschritt [A] einzusetzen und/oder gegebenenfalls vor der Durchführung des Reaktionsschrittes [B] die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) in die reinen Diastereomeren und/oder Enantiomeren zu trennen.

Ebenfalls ist es möglich, die Reduktion [B] diastereoselektiv durchzuführen. Dazu wird die Reduktion zweckmäßig mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen in Gegenwart von Metallsalzen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden solche Metallsalze, deren Kationen zu einer bidentaten Koordinierung befähigt sind wie z.B. Metalle der Hauptgruppen IIa und IIIa oder Metalle der Nebengruppen inklusive der Lanthanoide. Besonders bevorzugt sind Salze von Zn, Mn, Mg oder Ca. Als Anionen können z.B. Halogenide oder Acetate verwendet werden. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem Alkohol oder einem Gemisch aus einem Alkohol und einem weiteren inerten Lösungsmittel durchgeführt. Bevorzugt werden Gemische aus Methanol oder Ethanol und Dichlormethan. Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C, besonders bevorzugt von -5°C bis 30°C.

Die Reduktion erfolgt i.A. unter Verwendung von 1 bis 20 Äquivalenten des Reduktionsmittels in Gegenwart von 0,1 bis 10 Äquivalenten Metallsalz. In einer bevorzugten Ausführungsform verwendet man 0,2 bis 3 Äquivalente Metallsalz. Bevorzugt

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

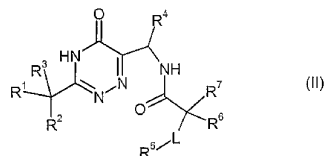
- 12 -

als Reduktionsmittel sind z.B. Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Zinkborhydrid.

Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II) sind neu.

5

Daher betrifft ein weiterer Aspekt der Erfindung die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



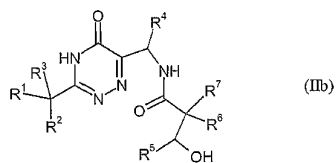
10

worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und L die oben angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) können beispielsweise nach bekannten Methoden durch die Oxidation entsprechender Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb),



20

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 13 -

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, hergestellt werden, beispielsweise durch Swern-Oxidation oder Collins-Oxidation (für weitere Oxidationsmethoden siehe auch March, J.M. „Advanced Organic Chemistry“, 3. Auflage, John Wiley, New York, 1985, S. 1057-1060 und dort zitierte Literatur).

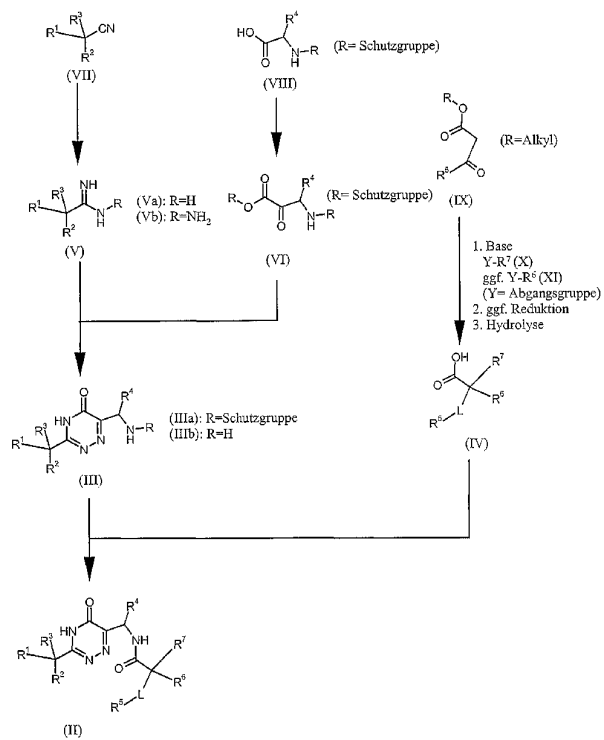
5

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) kann durch das folgende Syntheschema beispielhaft erläutert werden:

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 14 -



Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) und (XI) sind bekannt oder nach bekannten Verfahren herstellbar.

5

Nach diesem Reaktionsschema werden die Aminomethyltriazinone (IIIb) mit den Carbonsäuren (IV) unter für die Bildung von Amidbindungen üblichen Bedingungen

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 15 -

mit einem Dehydratisierungsreagenz in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base kondensiert.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N-(3-Dimethylamino-propyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin, und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators wie N-Hydroxysuccinimid oder N-Hydroxybenzotriazols (HOBT). Vorzugsweise wird die Kondensation mit EDC in Gegenwart von NMM und HOBT durchgeführt.

Als Lösungsmittel eignen sich die üblichen, oben beschriebenen inerten Lösungsmittel. Bevorzugt ist Dichloromethan.

Die Aminomethyltriazinone (IIIb) sind durch Entschützung der entsprechenden N-geschützten Aminomethyltriazinone (IIIa) erhältlich, welche wiederum über Cyclokondensation der entsprechenden Amidrazone (Vb) und α -Ketoester (VI) zugänglich sind.

Als Aminoschutzgruppen für die Zwischenstufen (IIIa), (VI) und (VIII) sind beispielsweise Acyl-Reste, insbesondere die Acetyl-Gruppe geeignet. Diese Gruppen lassen sich in den N-geschützten Aminomethyltriazinone (IIIa) unter sauren Bedingungen, beispielsweise durch Erhitzen in Salzsäure, abspalten.

Die Cyclokondensation zu den N-geschützten Aminomethyltriazinonen (IIIa) läßt sich durch Erhitzen der Einzelkomponenten, der Amidrazone (Vb) und α -Ketoester (VI), in einem alkoholischen Lösungsmittel, vorzugsweise durch Erhitzen in Ethanol zum Rückfluss, bewirken.

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 16 -

- Die Amidrazone (Vb) können durch Umsetzung der entsprechenden Amidine (Va) mit beispielsweise Hydrazin-Hydrat hergestellt werden und entweder isoliert oder in situ in der folgenden Reaktion eingesetzt werden. Die Amidine (Va) sind nach üblichen Methoden aus den entsprechenden Nitrilen (VII) zugänglich, beispielsweise durch Umsetzung der Nitrile (VII) mit Ammoniumchlorid und einer Lösung von Trimethylaluminium in Hexan zunächst in einem Temperaturbereich von -20°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0°C und dann bei 60 bis 100°C, bevorzugt 70 bis 90°C, und vorzugsweise bei Normaldruck.
- Die Nitrile (VII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Beispielsweise lassen sich Aryl-difluoro-acetonitrile aus Arylacetonitrilen oder Aryloxoacetonitrilen herstellen (vgl. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8052-8057 bzw. *J. Fluorine Chem.* **1996**, 76, 15-20).
- Die α -Ketoester (VI) können aus den entsprechenden N-geschützten α -Aminosäuren (VIII) hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit Oxalsäurechloridmonoethylester.
- Die Carbonsäuren (IV) sind durch Alkylierung der entsprechenden β -Ketoester (IX) mit den Elektrophilen (X) und gegebenenfalls (XI), gefolgt von Esterhydrolyse und gegebenenfalls Reduktion der β -Carbonylfunktion, zugänglich.
- Zur Alkylierung wird der β -Ketoester (IX) beispielsweise mit einer Base, vorzugsweise einem Hydrid wie Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von vorzugsweise 0°C bis Raumtemperatur deprotoniert und nach Isolierung oder in situ mit einer Lösung des Elektrophils (X) oder (XI) in vorzugsweise 1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1H)-pyrimidon unter Zugabe einer katalytischen Menge von Kaliumiodid versetzt. Wenn R⁶ nicht Wasserstoff ist, kann die Alkylierung mit einem zweiten Elektrophil wiederholt werden, nachdem das

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 17 -

Monoalkylierungsprodukt gegebenenfalls isoliert worden ist. Die Abgangsgruppe Y im Elektrophil (X) oder (XI) ist vorzugsweise ein Halogen, besonders bevorzugt Brom.

- Die β -Carbonylfunktion kann nach den oben beschriebenen Bedingungen für den Reaktionsschritt [B] reduziert werden.

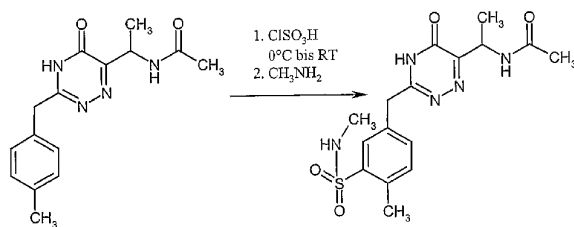
Die Hydrolyse des Esters zur Carbonsäure (IV) erfolgt nach üblichen Bedingungen, im Falle des Methyl- oder Ethylesters bevorzugt mit Natron- oder Kalilauge.

- Substituenten, beispielsweise in R^1 , lassen sich über die Startmaterialien einführen, wie beispielsweise über das Nitril (VII), können aber auch auf einer späteren Verfahrensstufe eingeführt oder modifiziert werden.

- So lässt sich beispielsweise der Substituent $-SO_2NR^{10}R^{11}$ in R^1 einführen, indem ein entsprechendes N-geschütztes Aminomethyltriazinon (IIIa) mit Chlorsulfonsäure chlorsulfoniert wird und dann mit einem entsprechenden Amin $HNR^{10}R^{11}$ weiter umgesetzt wird zum entsprechenden Sulfonsäureamid.

Dies lässt sich durch folgendes Reaktionsschema verdeutlichen:

20



WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 18 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum: sie inhibieren bevorzugt PDE 2, und/oder zeigen ein günstiges pharmakokinetisches Profil.

- 5 Die Inhibition der PDE 2 führt zu einem differenzierten Anstieg von cGMP. Die differenzierende Wirkung wird von der Verteilung der Isoenzyme im Gewebe mitbestimmt.

- 10 Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor) und ANP (atrial natriuretic peptide), die den cGMP-Spiegel steigern.

- 15 Wegen ihrer selektiven PDE 2-Inhibition eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung, insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), posttraumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, 25 Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich allgemein zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Demenz.

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 19 -

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

5

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

10

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. magensaftresistente Überzüge), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

15

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

25

30

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 20 -

(z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

5

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 30 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

10

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

15

Messung der PDE-Inhibition

Die cGMP-stimulierbare PDE (PDE 2), die cGMP-hemmbar PDE (PDE 3) und die cAMP-spezifische PDE (PDE 4) wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin-stimulierbare PDE 1 wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die cGMP-spezifische PDE (PDE 5) wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im Wesentlichen nach der Methode von Hoey, M.; Houslay, M.D., *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 193-202 und Lugman et al. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 1743-1751.

20

25

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq [^3H]-cAMP oder [^3H]-cGMP enthält. Die Endkonzentration der

30

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 21 -

entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50 % des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE 2 zu testen, wird als Substrat [3 H]-cAMP verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca-calmodulinabhängige PDE 1 zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch CaCl_2 1 μM und Calmodulin 0,1 μM zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 μl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 μl des Reaktionsansatzes werden auf der HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflussszintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [3 H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [3 H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt.

Die Bestimmung der Aktivität der Testsubstanzen an PDE 2 erfolgt mit dem [3 H]cAMP Scintillation Proximity Assay (SPA) Kit (TRKQ7090) von Amersham International (Little Chalfont, England) bzw. an PDE1 und PDE5 mit dem [3 H]cGMP Scintillation Proximity Assay (SPA) Kit (TRKQ7100) von Amersham International (Little Chalfont, England).

Testsubstanzen wurden in 100 % DMSO gelöst (10 mM), und diese Lösung wurde weiter mit H_2O verdünnt (höchste Endkonzentration im Test: 10 μM). Zur Vorstimulation der PDE2 wird cGMP beigelegt (Endkonzentration im Test: 10^{-6} M). Das Enzym wird in PDE Puffer (20mM TRIS/HCl, 5mM MgCl_2 , 0,1mg/ml Albumin, pH 7,5) verdünnt. In einer 96-Loch Platte (Wallac, 1450-401) werden pro Loch folgende Volumina pipettiert: 10 μl Substanzlösung (beim 100 % Wert 10 μl H_2O), 10 μl cGMP (10^{-5} M), 70 μl [3 H]-cAMP Testgemisch (siehe Kit), 10 μl Enzym (beim 0-Wert kein Enzym, stattdessen + 10 μl H_2O) zum Start der Reaktion. Nach 15 min Inkubation bei 30°C wurde die Reaktion mit 50 μl SPA-Beadlösung (siehe Kit)

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 22 -

gestoppt, die Platte mit einer Folie verschlossen und 30 Sekunden geschüttelt. Nach dem Absetzen der Beads (ca. 15 min) wurde die Platte im beta-counter gemessen.

Für die Messung der PDE 1 wurden Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 1 μM zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE 5 wurde mit dem [^3H] cGMP SPA Assay gemessen.

Die Ausführungsbeispiele inhibieren unter den oben angegebenen Bedingungen die PDE 2 mit IC_{50} -Werten von weniger als 1 μM .

10 Messung der Erhöhung der intrazellulären neuronalen cGMP-Konzentration in Zellkulturen

PDE 2-Inhibitoren erhöhen die intrazelluläre neuronale cGMP Konzentration nach Vorstimulierung der Guanylatzyklase mit 10^{-4} M Natriumnitroprussid (SNP) in primären Rattenhirnzellkulturen.

Rattenembryonen wurden dekapitiert, die Köpfe in Präparationsschalen überführt. Die Kopfhaut und Schädeldecke wurde entfernt, und die freipräparierten Gehirne wurden in eine weitere Petrischale überführt. Mithilfe eines Binokulars und zweier Pinzetten wurden in Hippocampi aus dem Großhirn (Cortex) isoliert und mit Eis auf 4°C gekühlt. Diese Präparation und die Vereinzelung der hippocampalen Neuronen wurden dann nach einem Standardprotokoll mit dem Papain Dissociationssystem (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, New Jersey 08701, USA) durchgeführt (Huettner et al. *J. Neurosci.* **1986**, *6*, 3044-3060). Die mechanisch vereinzelten Neuronen wurden zu 150.000 Zellen/Loch in 200 μl Neurobasalmedium/Loch (Neurobasal; Gibco/BRL; 2mM L-Glutamin; in Anwesenheit von Penicillin/Streptomycin) 7 Tage in 96 Lochplatten (mit Poly-D Lysin 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ für 20 min vorbehandelt) unter Standard Bedingungen kultiviert (37°C, 5 % CO_2). Nach 7 Tagen wurde das Medium abgenommen und die Zellen mit HBS Puffer (Gibco/BRL) gewaschen. Anschliessend wurden je 100 μl SNP-Lösung und 100 μL des Racemats von Beispiel 1 (zuvor in 100 % DMSO gelöst: 10 mM) in HBS auf die

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 23 -

Zellen gegeben, so dass die Endkonzentration von SNP 100 mM und die des Racemats von Beispiel 1 so lag wie in Figur 1 angegeben und bei 37°C für 20 min inkubiert. Danach wurden die Zellen in 200µl Lysispuffer (cGMP Kit code RPN 226; von Amersham Pharmacia Biotech.) lysiert und die cGMP Konzentration nach den
5 Angaben des Herstellers gemessen. Alle Messungen wurden in Triplicaten durchgeführt. Die Statistische Auswertung erfolgte mit Prism Software Version 2.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA USA; *** p<0,001).

Objekt-Wiedererkennungstest

10

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden und eignet sich daher zur Bestimmung der gedächtnisverbessernden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

15

Der Test wird wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al. *NeuroReport* **1998**, *9*, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* **1988**, *31*, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* **1992**, *109*, 321-330; Prickaerts, et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *337*, 125-136).

20

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einem Intervall von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe
25 einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt
30

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 24 -

als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspektiert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 25 -

Begriffsdefinitionen

Chromatographie wurde, wenn nicht anders ausgeführt, auf Kieselgel Si 60 durchgeführt. Bei der Flash-Chromatographie wurde normalerweise den beschriebenen
5 Bedingungen gefolgt (vgl. Still J. Org. Chem.).

Wenn nicht anders bezeichnet, wurden die Reaktionen unter Argon und, wo notwendig, unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt.

10 HPLC = Hochdruck- Flüssigchromatographie

MS = Massenspektrometrie

NMR = Kernresonanzspektroskopie

15 LC-MS = Flüssigchromatographie kombiniert mit Massenspektrometrie

MeOH = Methanol

20 DMSO = Dimethylsulfoxid

THF = Tetrahydrofuran

d. Th. = der Theorie

25

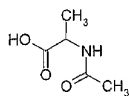
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 26 -

AusgangsverbindungenBeispiel 1A*N*-Acetylalanin

5



134 g (1,50 Mol) DL-Alanin werden in Essigsäure vorgelegt und tropfenweise mit
230 g (2,25 Mol) Acetanhydrid versetzt. Es wird zur Vollendung der Reaktion noch 2
h bei 100 °C gerührt und dann im Vakuum das Lösemittel abgezogen. Der erhaltene
Feststoff wird in Essigester suspendiert und abgesaugt. Zur Reinigung wird der
Feststoff mehrmals mit Diethylether gewaschen.

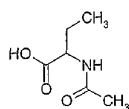
Ausbeute: 162 g (82,6 % d. Th.)

¹H-NMR (Methanol-d₄): δ = 1,38 (d, 3H), 1,97 (s, 3H), 4,37 (q, 1H).

15

Beispiel 2A

2-(Acetylamino)butansäure



20

163 g (1,58 Mol) 2-Aminobuttersäure werden analog Beispiel 1A mit 242 g (2,37
Mol) Acetanhydrid zu 2-(Acetylamino)butansäure umgesetzt.

Ausbeute: 220 g (95,9 % d. Th.)

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 0,97 (t, 3H), 1,65-1,93 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 4,29 (q, 1H).

25

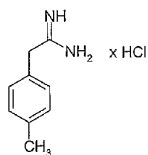
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 27 -

Beispiel 3A

2-(4-Methylphenyl)ethanamidin Hydrochlorid



5

10,8 g (201 mmol) Ammoniumchlorid werden in 200 ml trockenem Toluol suspendiert und die Suspension wird auf 0°C abgekühlt. 100 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 13,2 g (100 mmol) 4-Methylbenzylcyanid wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80 °C (Bad) gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung mit 35 ml Methanol versetzt und im Anschluss noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Filtrat vom Feststoff abgesaugt, und der Filterkuchen noch mehrmals mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, in Dichlormethan/Methanol 10/1 resuspendiert, und vom unlöslichen Feststoff abgetrennt. Dann wird das Filtrat abermals im Vakuum vom Lösemittel evakuiert.

10

15

Ausbeute: 16,4 g (88,1 % d. Th.)

¹H-NMR (Methanol-d₄): δ = 2,35 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 7,21-7,29 (m, 4H).

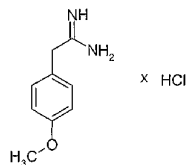
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 28 -

Beispiel 4A

2-(4-Methoxyphenyl)ethanamidin Hydrochlorid



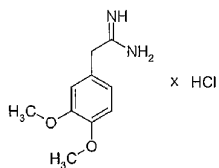
5

Analog zum Beispiel 3A erhält man aus 21,4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid, 200 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und 29,4 g (200 mmol) 4-Methoxybenzylcyanid 28,5 g (71,3 % d. Th.) 2-(4-Methoxyphenyl)ethanamidin Hydrochlorid.

10 Schmelzpunkt: 126°C

Beispiel 5A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanamidin Hydrochlorid



15

Analog zum Beispiel 3A erhält man aus 72,5 g (1,35 Mol) Ammoniumchlorid, 672 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und 120 g (677 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylcyanid 112 g (71,7 % d. Th.) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanamidin Hydrochlorid.

20

WO 02/068423

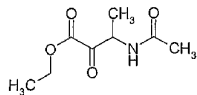
PCT/EP02/01392

- 29 -

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3,62 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,92-7,14 (m, 3H).

Beispiel 6A

5 Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxobutanoat

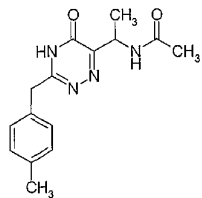


10,65 g (81,2 mmol) Acetylalanin (Beispiel 1A) werden in 150 ml Tetrahydrofuran
 aufgenommen und mit 19,3 g (244 mmol) Pyridin und einer Spatelspitze *N,N*-
 Dimethylaminopyridin am Rückfluss erhitzt. In der Siedehitze werden 22,2 g (162
 mmol) Oxalsäuresterchlorid zugetropft. Das Gemisch wird im Anschluß noch so
 lange am Rückfluss erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden kann.
 Nach dem Erkalten wird der Ansatz auf Eiswasser gegeben und die organische Phase
 15 in Essigsäureethylester extrahiert. Die getrocknete organische Phase wird eingeeengt
 und in Ethanol gelöst direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 7A

N-(1-[3-(4-Methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl)acetamid

20



WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 30 -

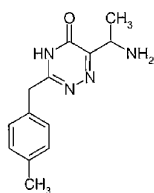
10 g (54,2 mmol) 2-(4-Methylphenyl)ethanamin Hydrochlorid (Beispiel 3A) werden in 100 ml Ethanol aufgenommen und mit 3,25 g (65,0 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Es wird 45 min. gerührt, dann erfolgt die Zugabe der Verbindung aus Beispiel 6A. Im Anschluss wird 4 h bei 80°C (Bad) gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur. Gereinigt wird die Substanz per *flash*-Chromatographie, wobei Vorfraktionen zuerst mit Essigsäureethylester abgetrennt werden. Das Produkt wird mit Dichlormethan/Methanol 30/1 eluiert.

Ausbeute: 5,63 g (36,3 % d. Th.)

¹H-NMR (Methanol-d₄): δ = 1,40 (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 5,12 (q, 1H), 7,12-7,23 (m, 4H).

Beispiel 8A

6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methylbenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on



15

20 g (69,9 mmol) *N*-{1-[3-(4-Methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid (Beispiel 7A) werden in 200 ml 2 N Salzsäure 18 h am Rückfluss gerührt. Dann wird das abgekühlte Gemisch mit 6 N NaOH neutralisiert und bis zur Trockene am Vakuum evakuiert. Es wird in Methanol suspendiert und das Filtrat vom Salz abgetrennt. Das eingeeengte Filtrat wird *flash*-chromatographiert mit Dichlormethan/Methanol 20/1 und 5/1.

Ausbeute: 8 g (46,9 % d. Th.)

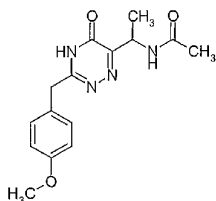
¹H-NMR (Methanol-d₄): δ = 1,50 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,52 (q, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,13 (d, 2H).

25

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 31 -

Beispiel 9A*N*-{1-[3-(4-Methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid

5

Analog zum Beispiel 7A werden 5,1 g (25,4 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)-ethan-
 amidin Hydrochlorid (Beispiel 4A) mit 1,53 g (30,5 mmol) Hydrazinhydrat und
 7,14 g (38,1 mmol) Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxobutanoat (Beispiel 6A) zu *N*-{1-[3-
 10 (4-Methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid umgesetzt.

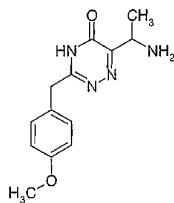
Ausbeute: 2,97 g (38,7 % d. Th.)

¹H-NMR (Methanol-d₄): δ = 1,44 (d, 3H), 1,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,91 (s, 2H),
 5,23 (q, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,28 (d, 2H).

15

Beispiel 10A

6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on



WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 32 -

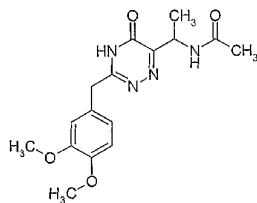
- 5 Analog zum Beispiel 8A werden 17 g (56,2 mmol) *N*-{1-[3-(4-Methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid (Beispiel 9A) umgesetzt zu 6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on.

Ausbeute: 5 g (34,2 % d. Th.)

¹H-NMR (Methanol-d₄): δ = 1,55 (d, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,51 (q, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,24 (d, 2H).

Beispiel 11A

- 10 *N*-{1-[3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



- 15 Analog zum Beispiel 7A werden 20,0 g (86,7 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethan-
amidin Hydrochlorid (Beispiel 5A) mit 5,21 g (104 mmol) Hydrazinhydrat und
24,3 g (130 mmol) Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxobutanoat (Beispiel 6A) zu *N*-{1-[3-
(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid umge-
setzt.

Ausbeute: 15,5 g (77,5 % d. Th.)

- 20 ¹H-NMR (Methanol-d₄): δ = 1,40 (d, 3H), 1,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H),
3,82 (s, 2H), 5,16 (q, 1H), 6,86-6,97 (m, 3H).

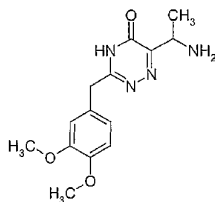
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 33 -

Beispiel 12A

6-(1-Aminoethyl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on



5

Analog zum Beispiel 8A werden 23 g *N*-{1-[3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid (Beispiel 11A) umgesetzt zu 6-(1-Aminoethyl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on.

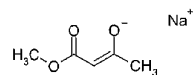
Ausbeute: 10,1 g (50,4 % d. Th.)

10 $^1\text{H-NMR}$ (Methanol- d_4): δ = 1,55 (d, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,52 (q, 1H), 6,83-6,98 (m, 3H).

Beispiel 13A

Natrium (2E)-4-methoxy-4-oxo-2-buten-2-olat

15



20 60 g einer 30%igen Natriumhydrid-Suspension in Mineralöl (744 mmol NaH) werden in Inertgasatmosphäre in 250 ml trockenem THF suspendiert. 86,4 g (744 mmol) Acetessigsäuremethylester in 200 ml THF werden langsam zugetropft, wobei der entstehende Wasserstoff direkt in die Abluft geleitet wird. Nach erfolgtem Zutropfen wird eine halbe Stunde am Rückfluss erhitzt und dann abgekühlt. Das Löse-

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 34 -

mittel wird im Vakuum abgezogen und der zurückbleibende Feststoff mit Diethylether gewaschen.

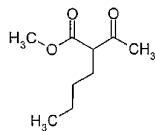
Ausbeute: 81,9 g (79,7 % d. Th.)

Festpunkt: Substanz zersetzt sich bei 200°C.

5

Beispiel 14A

Methyl 2-acetylhexanoat



10

30 g (217 mmol) in 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidin suspendiertes Natrium (2E)-4-methoxy-4-oxo-2-buten-2-olat (Beispiel 13A) und 1,24 g (7,5 mmol) Kaliumjodid werden tropfenweise mit 29,8 g (217 mmol) Butylbromid versetzt und 1 h am Rückfluss bei 80°C gerührt. Im Anschluss wird das abgekühlte Gemisch auf Eiswasser gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird mit Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet, eingeeengt und chromatographiert. Als Laufmittel dient Cyclohexan mit steigendem Essigsäureethylesteranteil.

15

Ausbeute: 11,6 g (30,9 % d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90 (t, 3H), 1,21-1,41 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,41 (t, 1H), 3,74 (s, 3H).

20

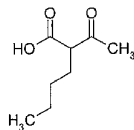
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 35 -

Beispiel 15A

2-Acetylhexansäure

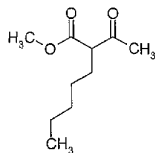


5

3,08 g (17,9 mmol) Methyl 2-acetylhexanoat (Beispiel 14A) wird in 10 ml Dioxan gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Kühlung erfolgt die Zugabe von 7,00 ml 3,5 M Kaliumhydroxidlösung. Nach 5 h Reaktionszeit wird der Ansatz eingengt, mit 20 ml Essigsäureethylester und 20 ml Wasser versetzt und ausgeschüttelt. Die Wasserphase wird gewonnen, auf 0°C abgekühlt und unter Kühlung langsam mit 1 N Salzsäure versetzt bis pH 1 erreicht ist. Dann wird mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird getrocknet und ohne einzuengen direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 16A

15 Methyl 2-acetylheptanoat



Analog Beispiel 14A werden 30 g (217 mmol) Natrium-(2E)-4-methoxy-4-oxo-2-buten-2-olat (Beispiel 13A) und 1,24 g (7,5 mmol) Kaliumjodid mit 32,8 g (217 mmol) n-Pentylbromid zu Methyl 2-acetylheptanoat umgesetzt.
Ausbeute: 10,5 g (26,0 % d. Th.)

20

WO 02/068423

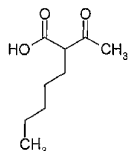
PCT/EP02/01392

- 36 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,89$ (t, 3H), 1,20-1,38 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,42 (t, 1H), 3,73 (s, 3H).

Beispiel 17A

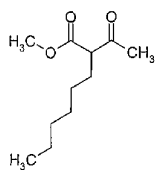
5 2-Acetylheptansäure



10 Analog Beispiel 15A werden 900 mg (5,23 mmol) Methyl 2-acetylheptanoat (Beispiel 16A) mit 2,5 ml einer 3,5 M Kaliumhydroxidlösung umgesetzt zu 2-Acetylheptansäure in Dichlormethan.

Beispiel 18A

15 Methyl 2-acetyloctanoat



20 Analog Beispiel 14A werden 30 g (217 mmol) Natrium-(2E)-4-methoxy-4-oxo-2-buten-2-olat (Beispiel 13A) und 1,24 g (7,5 mmol) Kaliumjodid mit 37,7 g (228 mmol) Hexylbromid zu Methyl 2-acetyloctanoat umgesetzt.
Ausbeute: 16,03 g (36,8 % d. Th.)

WO 02/068423

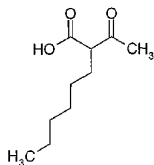
PCT/EP02/01392

- 37 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,89$ (t, 3H), 1,19-1,39 (m, 8H), 1,84 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,42 (t, 1H), 3,73 (s, 3H).

Beispiel 19A

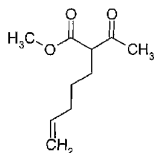
5 2-Acetyloctansäure



10 Analog Beispiel 15A werden 3,16 g (15,8 mmol) Methyl 2-acetyloctanoat (Beispiel 18A) mit 7 ml einer 3,5 M Kaliumhydroxidlösung umgesetzt zu 2-Acetyloctansäure in Dichlormethan.

Beispiel 20A

15 Methyl 2-acetyl-6-heptenoat



20 Analog Beispiel 14A werden 10 g (72,4 mmol) Natrium-(2E)-4-methoxy-4-oxo-2-buten-2-olat (Beispiel 13A) und 0,4 g (2,41 mmol) Kaliumjodid mit 10,8 g (72,4 mmol) 1-Brompenten zu Methyl 2-acetyl-6-heptenoat umgesetzt.
Ausbeute: 5,0 g (37,5% d. Th.)

WO 02/068423

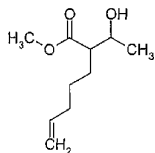
PCT/EP02/01392

- 38 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,33\text{-}1,47$ (m, 2 H), $1,79\text{-}1,94$ (m, 2 H), $1,99\text{-}2,15$ (m, 2 H), $2,23$ (s, 3 H), $3,43$ (t, 1H), $3,74$ (s, 3 H), $4,93\text{-}5,08$ (m, 2 H), $5,67\text{-}5,88$ (m, 1 H).

Beispiel 21A

- 5 Methyl 2-(1-hydroxyethyl)-6-heptenoat



- 10 5,00 g (27,1 mmol) Methyl 2-acetyl-6-heptenoat (Beispiel 20A) werden in 50 ml Methanol vorgelegt und eisgekühlt. 0,56 g (14,9 mmol) Natriumborhydrid werden portionsweise zugegeben und noch 1 h nachgerührt. Dann wird der Ansatz vom Lösemittel evakuiert, in Diethylether aufgenommen und mit 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und flash-chromatographiert mit Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 10/1.

- 15 Ausbeute: 4,9 g (96,9 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Diastereomerenmischung): $\delta = 1,17\text{-}1,25$ (d, 3H), $1,33\text{-}1,48$ (m, 2H), $1,55\text{-}1,71$ (m, 2H), $2,00\text{-}2,14$ (m, 2H), $2,29\text{-}2,49$ (m, 1H), $3,73$ (s, 3H), $3,85\text{-}3,99$ (m, 1H), $4,91\text{-}5,07$ (m, 2H), $5,67\text{-}5,90$ (m, 1H).

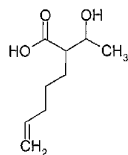
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 39 -

Beispiel 22A

2-(1-Hydroxyethyl)-6-heptensäure



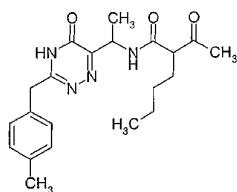
5

Analog Beispiel 15A werden 4,80 g (25,8 mmol) Methyl 2-(1-hydroxyethyl)-6-heptenoat (Beispiel 21A) mit 39,0 ml einer 1 M Natriumhydroxidlösung zu 2-(1-Hydroxyethyl)-6-heptensäure umgesetzt.

10

Beispiel 23A

2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-hexanamid



15

Die Menge 2-Acetylhexansäure in Dichlormethan aus Beispiel 15A wird mit 2,3 g (17,0 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 3,44 g (34 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und auf -20°C gekühlt. Nach Zugabe von 3,26 g (17,0 mmol) N'-{(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid wird 30 min. gerührt. Dabei

20

wird das Kühlbad entfernt. Dann werden nach erneutem Kühlen auf -20°C 1,60 g

WO 02/068423

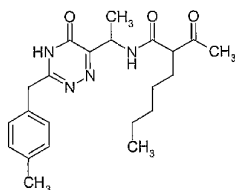
PCT/EP02/01392

- 40 -

- (6,55 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methylbenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (Beispiel 8A) hinzugefügt und das Gemisch über Nacht unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Dichlormethanphase mit 1N Kaliumhydrogensulfatlösung und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedunstet und chromatographiert mit Laufmittel Dichlormethan/Methanol 100/1 bis 30/1.
- Ausbeute: 1,69 g (67,1 % d. Th.)
- ¹H-NMR (Methanol-d₄, Diastereomergemisch): δ = 0,83-0,93 (m, 3H), 1,16-1,40 (m, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 5,12 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 4H).

Beispiel 24A

2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-heptanamid



15

- Die Menge 2-Acetylheptansäure in Dichlormethan aus Beispiel 17A wird analog Beispiel 23A mit 680 mg (5,0 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 1,52 g (15,0 mmol) 4-Methylmorpholin, 960 mg (5,0 mmol) N'-[3-Dimethylaminopropyl]-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid und 1,22 g (5,00 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methylbenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (Beispiel 8A) zu 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}heptanamid umgesetzt.
- Ausbeute: 533 mg (26,8 % d. Th.)

20

WO 02/068423

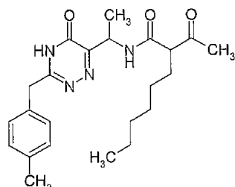
PCT/EP02/01392

- 41 -

¹H-NMR (Methanol-d₄, Diastereomerenmischung): δ = 0,82-0,93 (m, 3H), 1,19-1,34 (m, 6H), 1,44 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 7,11-7,24 (m, 4H).

5 **Beispiel 25A**

2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-octanamid



10

Die Menge 2-Acetyloctansäure in Dichlormethan aus Beispiel 19A wird analog Beispiel 23A mit 2,14 g (15,8 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 1,90 g (18,8 mmol) 4-Methylmorpholin, 3,03 g (15,8 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid und 3,80 g (15,6 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methylbenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (Beispiel 8A) zu 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl} octanamid umgesetzt.

15

Ausbeute: 909 mg (14,2 % d. Th.)

LC-MS : Retentionszeit 3,89 und 3,94 min., m/z 413,3 $[M+H]^+$

LC-Parameter: Lsg. A Acetonitril + 0,1% Ameisensäure

20

Lsg. B Wasser + 0,1% Ameisensäure

Säulenofen 40°C;

Säule Symmetry C18 50 mm x 2,1 mm

WO 02/068423

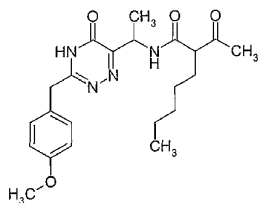
PCT/EP02/01392

- 42 -

Gradient :	Zeit	%A	%B	Fluss
	0	10	90	0,5
	4	90	10	0,5
	6	90	10	0,5
5	6,1	10	90	1,0
	7,5	10	90	0,5
	9	90	10	0,8

Beispiel 26A

- 10 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-heptanamid



- 15 1,29 g (6,91 mmol) Methyl 2-acetylheptanoat (Beispiel 16A) werden nach Beispiel 17A zu 2-Acetylheptansäure verseift. Die Säure in 20 ml Dichlormethan wird analog Beispiel 23A mit 930 mg (6,90 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 2,02 g (20 mmol) 4-Methylmorpholin, 1,32 g (6,90 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid und 890 mg (3,4 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (Beispiel 10A) zu 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}heptanamid umgesetzt.
- 20 Ausbeute: 357 mg (25,3 % d. Th.)

WO 02/068423

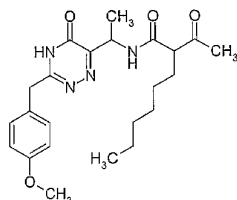
PCT/EP02/01392

- 43 -

¹H-NMR (CDCl₃, Diastereomerenmischung): δ = 0,78-0,94 (m, 3H), 1,19-1,34 (m, 6H), 1,46 (d, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,20 und 2,24 (je s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,11 (m, 1H), 6,83-7,31 (m, 4H, unter CHCl₃-Signal).

5 **Beispiel 27A**

2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-octanamid



10

1,18 g (5,91 mmol) Methyl 2-acetyloctanoat (Beispiel 18A) werden nach Beispiel 19A zu 2-Acetyloctansäure verseift. Die Säure in 20 ml Dichlormethan wird analog Beispiel 23A mit 800 mg (5,90 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 1,66 g (16,4 mmol) 4-Methylmorpholin, 1,13 g (5,9 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid und 900 mg (3,5 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (Beispiel 10A) zu 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}octanamid umgesetzt. Ausbeute: 722 mg (48,7 % d. Th.)

15

¹H-NMR (CDCl₃, Diastereomerenmischung): δ = 0,80-0,90 (m, 3H), 1,16-1,33 (m, 8H), 1,46 (d, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,20 und 2,23 (je s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,85-7,30 (m, 4H, unter CHCl₃-Signal).

20

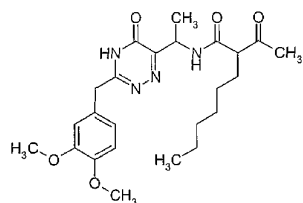
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 44 -

Beispiel 28A

2-Acetyl-N-{1-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}octanamid



5

601 mg (3,0 mmol) Methyl 2-acetyloctanoat (Beispiel 18A) werden nach Beispiel 19A zu 2-Acetyloctansäure verseift. Die Säure in 20 ml Dichlormethan wird analog Beispiel 23A mit 1,08 g (8,0 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 1,62 g (16,0 mmol) 4-Methylmorpholin, 1,53 g (8,0 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid und 870 mg (3,0 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (Beispiel 12A) zu 2-Acetyl-N-{1-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}octanamid umgesetzt.

Ausbeute: 149 mg (10,8 % d. Th.)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, Diastereomergemisch): δ = 0,79-0,90 (m, 3H), 1,08-1,34 (m, 11H), 1,59 (m, 2H), 2,08 und 2,09 (je s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,79-6,99 (m, 3H).

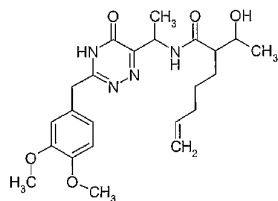
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 45 -

Beispiel 29A

N-{1-[3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-2-(1-hydroxyethyl)-6-heptenamid



5

742 mg (4,31 mmol) 2-(1-Hydroxyethyl)-6-heptensäure (Beispiel 22A) werden analog Beispiel 23A mit 580 mg (4,31 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 870 mg (8,61 mmol) 4-Methylmorpholin, 830 mg (4,31 mmol) N'-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid und 500 mg (1,72 mmol) 6-(1-Amino-ethyl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on (Beispiel 12A) zu N-{1-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-2-(1-hydroxyethyl)-6-heptenamid umgesetzt.

Ausbeute: 285 mg (37,2 % d. Th.)
¹H-NMR (Methanol-d₄, Diastereomerenmischung): δ = 1,10-1,19 (m, 3H), 1,25-1,79 (m, 7H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 1H), 3,66-3,85 (m, 9H), 4,90-5,02 (m, 2H), 5,10-5,21 (m, 1H), 5,67-5,85 (m, 1H), 6,85-6,99 (m, 3H).

15

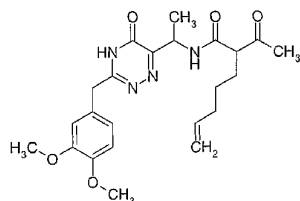
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 46 -

Beispiel 30A

2-Acetyl-N-{1-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-6-heptenamid



5

100 mg (0,76 mmol) Oxalsäuredichlorid in 5 ml Dichlormethan werden bei -70°C tropfenweise mit 130 mg (1,64 mmol) Dimethylsulfoxid versetzt. Es wird 30 min. bei -70°C gerührt, dann erfolgt die Zugabe von 280 mg (0,63 mmol) N-{1-[3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-2-(1-hydroxyethyl)-6-heptenamid (Beispiel 29A). Nach weiteren 30 min., während derer die Temperatur im Ansatz auf ca. -60°C steigt, werden 320 mg (3,15 mmol) Triethylamin zugegeben und im Anschluss das Kühlbad entfernt. Ist die Ansatztemperatur fast auf Raumtemperatur erwärmt, werden 10 ml Wasser zugefügt und nach kurzem Rühren die Phasen getrennt. Die getrocknete organische Phase wird chromatographiert in Dichlormethan/Methanol 50/1.

Ausbeute: 175 mg (55,9 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (Methanol- d_4 , Diastereomergemisch): δ = 1,27-1,38 (m, 2H), 1,46 (d, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 8H), 4,87-5,03 (m, 2H), 5,09-5,17 (m, 1H), 5,68-5,84 (m, 1H), 6,85-6,99 (m, 3H).

20

WO 02/068423

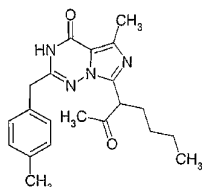
PCT/EP02/01392

- 47 -

AusführungsbeispieleBeispiel 1

7-(1-Acetyl-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-

5 on



1,66 g (4,31 mmol) 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}hexanamid (Beispiel 23A) in 20 ml Dichlorethan werden mit
 10 3,31 g (21,6 mmol) Phosphoroxychlorid versetzt und 1 h bei 100°C am Rückfluss
 gerührt. Die abgekühlte Mischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-
 lösung neutralisiert und vom Lösemittel abgezogen. Mit Dichlormethan/Methanol
 70/1 wird das Produkt chromatographiert.

Ausbeute: 1,58 g (quant.)

15 R_F -Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,58

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 0,90 (t, 3H), 1,26-1,40 (m, 4H), 1,92-2,27
 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,17 (d,
 2H), 7,24 (d, 2H).

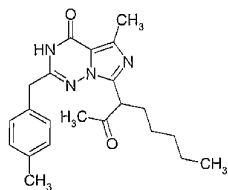
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 48 -

Beispiel 2

7-(1-Acetylhexyl)-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Analog Beispiel 1 werden 520 mg (1,30 mmol) 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}heptanamid (Beispiel 24A) und 1,99 g (13,0 mmol) Phosphoroxychlorid zu 7-(1-Acetylhexyl)-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

10 Ausbeute: 495 mg (quant.)

R_F-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,56

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 0,88 (t, 3H), 1,18-1,38 (m, 6H), 1,93-2,24 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

15

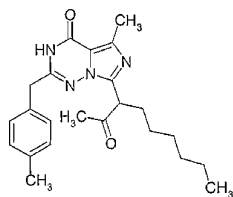
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 49 -

Beispiel 3

7-(1-Acetylheptyl)-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Analog Beispiel 1 werden 910 mg (2,20 mmol) 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methylbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}octanamid (Beispiel 25A) und 1,65 g (10,7 mmol) Phosphoroxychlorid zu 7-(1-Acetylheptyl)-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

10 Ausbeute: 870 mg (quant.)

R_F-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,64

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 0,88 (t, 3H), 1,15-1,38 (m, 8H), 1,93-2,24 (m, 5H, s bei 2,17), 2,31 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,24 (d, 2H).

15

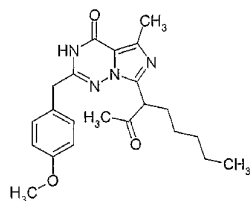
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 50 -

Beispiel 4

7-(1-Acetylhexyl)-2-(4-methoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Analog Beispiel 1 werden 340 mg (0,82 mmol) 2-Acetyl-N-{1-[3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}heptanamid (Beispiel 26A) und 540 mg (3,50 mmol) Phosphoroxychlorid zu 7-(1-Acetylhexyl)-2-(4-methoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

Ausbeute: 218 mg (67,0 % d. Th.)

R_F-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,56

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 0,85 (t, 3H), 1,18-1,35 (m, 6H), 1,95-2,12 (m, 5H, s bei 2,03), 2,53 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,27 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

15

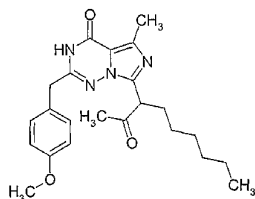
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 51 -

Beispiel 5

7-(1-Acetylheptyl)-2-(4-methoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Analog Beispiel 1 werden 710 mg (1,65 mmol) 2-Acetyl-N-({1-[3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}octanamid (Beispiel 27A) und 1,23 g (8,00 mmol) Phosphoroxychlorid zu 7-(1-Acetylheptyl)-2-(4-methoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

10

Ausbeute: 507 mg (75,1 % d. Th.)

R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,47

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 0,86 (t, 3H), 1,15-1,35 (m, 8H), 1,95-2,13 (m, 5H, s bei 2,03), 2,53 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

15

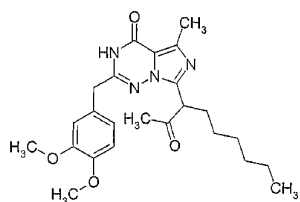
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 52 -

Beispiel 6

7-(1-Acetylheptyl)-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Analog Beispiel 1 werden 150 mg (0,32 mmol) 2-Acetyl-N-{1-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}octanamid (Beispiel 28A) und 250 mg (1,61 mmol) Phosphoroxychlorid zu 7-(1-Acetylheptyl)-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

Ausbeute: 80 mg (55,9 % d. Th.)

R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,62

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 0,85 (t, 3H), 1,15-1,32 (m, 8H), 1,99-2,14 (m, 5H, s bei 2,03), 2,54 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,27 (m, 1H), 6,87-6,97 (m, 3H).

15

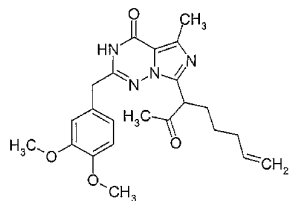
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 53 -

Beispiel 7

7-(1-Acetyl-5-hexenyl)-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Analog Beispiel 1 werden 160 g (0,36 mmol) 2-Acetyl-N-{1-[3-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-6-heptenamid (Beispiel 30A) und 0,06 mg (0,36 mmol) Phosphoroxychlorid zu 7-(1-Acetyl-5-hexenyl)-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

10

Ausbeute: 115 mg (74,9 % d. Th.)

R_F-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,58

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 1,22-1,37 (m, 2H), 1,97-2,15 (m, 7H, s bei 2,02), 2,54 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,28 (m, 1H), 4,87-4,98 (m, 2H), 5,68-5,80 (m, 1H), 6,89-6,95 (m, 3H).

15

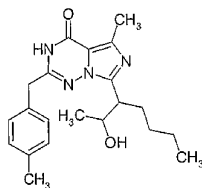
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 54 -

Beispiel 8

7-[1-(1-Hydroxyethyl)pentyl]-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

200 mg (0,55 mmol) 7-(1-Acetyl)pentyl)-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (Beispiel 1) werden in 5 ml Ethanol gelöst und portionsweise mit 38 mg (1,00 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wird mit einigen Tropfen 2 N Salzsäure neutralisiert. Es wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen, dann mit Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40/1 chromatographiert.

Ausbeute: 46 mg (22,9 % d. Th.)

R_F-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,44

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄, Diastereomergemisch): δ = 0,82 (t, 3H), 0,91-1,37 (m, 7H), 1,68-2,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 und 2,54 (je s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,97-4,13 (m, 1H), 7,10-7,26 (m, 4H).

15

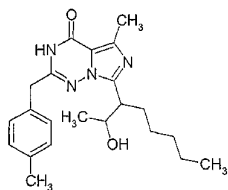
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 55 -

Beispiel 9

7-[1-(1-Hydroxyethyl)hexyl]-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

100 mg (0,26 mmol) 7-(1-Acetylhexyl)-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (Beispiel 2) werden analog Beispiel 8 mit 15 mg (0,39 mmol) Natriumborhydrid zu 7-[1-(1-Hydroxyethyl)hexyl]-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

Ausbeute: 43 mg (42,8 % d. Th.)

R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,44

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄, Diastereomergemisch): δ = 0,81-0,91 (m, 3H), 1,05 und 1,12 (je d, 3H), 1,18-1,36 (m, 6H), 1,80-2,08 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,62 und 2,67 (je s, 3H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,84 und 3,86 (je s, 2H), 3,97-4,16 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

15

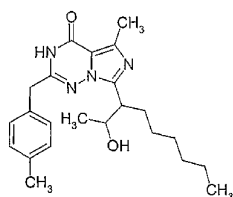
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 56 -

Beispiel 10

7-[1-(1-Hydroxyethyl)heptyl]-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

100 mg (0,25 mmol) 7-(1-Acetylheptyl)-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (Beispiel 3) werden analog Beispiel 8 mit 10 mg (0,25 mmol) Natriumborhydrid zu 7-[1-(1-Hydroxyethyl)heptyl]-5-methyl-2-(4-methylbenzyl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

10

Ausbeute: 33 mg (32,8 % d. Th.)

R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,54

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄, Diastereomergemisch): δ = 0,80-0,94 (m, 3H), 1,05 und 1,12 (je d, 3H), 1,18-1,38 (m, 8H), 1,78-2,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,62 und 2,67 (je s, 3H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,84 und 3,88 (je s, 2H), 3,97-4,15 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

15

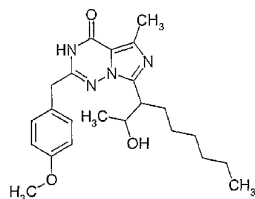
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 57 -

Beispiel 11

7-[1-(1-Hydroxyethyl)heptyl]-2-(4-methoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

100 mg (0,024 mmol) 7-(1-Acetylheptyl)-2-(4-methoxybenzyl)-5-methylimidazo-
[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (Beispiel 5) werden analog Beispiel 8 mit 17 mg (0,45
mmol) Natriumborhydrid zu 7-[1-(1-Hydroxyethyl)heptyl]-2-(4-methoxybenzyl)-5-
methyl-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

10

Ausbeute: 14 mg (13,9 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄, Diastereomergemisch): δ = 0,84 (t, 3H), 0,84-
1,37 (m, 11H), 1,67-2,09 (m, 2H), 2,53 und 2,54 (je s, 3H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,76-
3,78 (m, 5H), 3,98-4,13 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,26 (d, 2H).

15

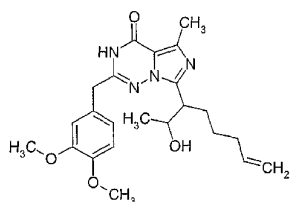
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 58 -

Beispiel 12

2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-[1-(1-hydroxyethyl)-5-hexenyl]-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

90 mg (0,20 mmol) 7-(1-Acetyl-5-hexenyl)-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (Beispiel 7) werden analog Beispiel 8 mit 8 mg (0,20 mmol) Natriumborhydrid zu 2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-[1-(1-hydroxyethyl)-5-hexenyl]-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on umgesetzt.

10 Ausbeute: 43 mg (50,4 % d. Th.)

R_T-Wert (Dichlormethan/Methanol 10/1): 0,40

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄, Diastereomergemisch): δ = 0,92-1,25 (m, 5H, je d bei 0,94 und 1,19), 1,70-2,12 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 8H), 3,98-4,13 (m, 1H), 4,85-4,94 (m, 2H), 5,64-5,76 (m, 1H), 6,87-6,98 (m, 3H).

15

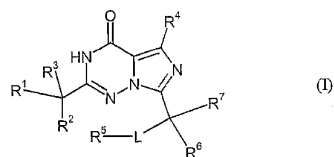
WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 59 -

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



5

worin

- 10 R^1 Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden mit Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano -NHCOR⁸, -NHSO₂R⁹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -SO₂R¹², und -NR¹³R¹⁴ substituiert sein kann, bedeutet,

worin

- 15 R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl sind, und

R^9 und R^{12} unabhängig voneinander (C₁-C₄)-Alkyl sind,

oder

20

- R^{10} und R^{11} zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Azetidin-1-yl-, Pyrrol-1-yl-, Piperid-1-yl-, Azepin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder Morpholin-1-yl-Rest bilden,

25

oder

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 60 -

R¹³ und R¹⁴ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Azetidin-1-yl-, Pyrrol-1-yl-, Piperid-1-yl-, Azepin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder Morpholin-1-yl-Rest bilden,

- 5 R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
- R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
- R⁵ (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,
- 10 R⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
- R⁷ (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl oder (C₂-C₁₀)-Alkynyl bedeutet, und
- 15 L Carbonyl oder Hydroxymethandiyl bedeutet,
- und deren physiologisch verträgliche Salze, Hydrate und/oder Solvate.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R¹ Phenyl, dessen meta- und/oder para-Positionen bis zu dreifach gleich oder verschieden mit Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und -SO₂NR¹⁰R¹¹ substituiert sind, bedeutet und worin R¹⁰ und R¹¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
- 25 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R⁷ (C₄-C₇)-Alkyl oder (C₄-C₇)-Alkenyl bedeutet.
4. Verbindungen nach Anspruch 1,
- 30 wobei

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 61 -

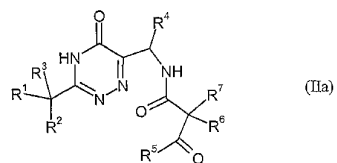
- R¹ Phenyl, dessen meta- und/oder para-Positionen bis zu dreifach gleich oder verschieden mit Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und -SO₂NR¹⁰R¹¹ substituiert sind, bedeutet,
- 5 worin R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl sind,
- R² und R³ Wasserstoff bedeuten,
- 10 R⁴ Methyl oder Ethyl bedeutet,
- R⁵ Methyl bedeutet,
- 15 R⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
- L Carbonyl oder Hydroxymethandiyl bedeutet, und
- R⁷ n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Pent-4-en-1-yl bedeutet.
- 20 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,
- wobei
- 25

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 62 -

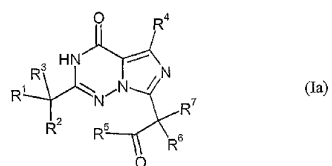
[A] eine Verbindung der allgemeinen Formel (IIa),



5 worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

unter geeigneten Kondensationsbedingungen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia),

10



worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

15 umgesetzt wird,

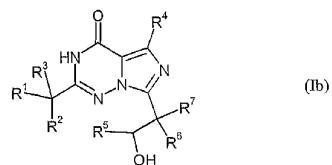
und dann gegebenenfalls

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 63 -

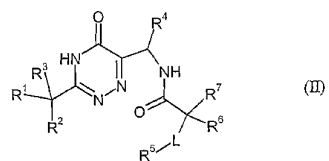
[B] zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ib)



5 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

unter geeigneten Bedingungen reduziert wird.

10 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



15 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und L die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

20 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

WO 02/068423

PCT/EP02/01392

- 64 -

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 5 10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 10 11. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 15 12. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 20 13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei die Störung eine Folge von Demenz ist.
- 25 14. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Demenz.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/EP 02/01392
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P25/00 C07D253/06 //(C07D487/04,253:00,235:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) Zusammenfassung, Seite 61, Anspruch 1	1,8,10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 August 2002		Date of mailing of the international search report 16/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 540-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 540-3016		Authorized officer Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 02/01392

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A1	20-05-1999
		DE 19812462 A1	30-09-1999
		DE 19840289 A1	09-03-2000
		AT 213246 T	15-02-2002
		AU 738675 B2	20-09-2001
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BG 104406 A	31-08-2001
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CA 2309332 A1	20-05-1999
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 C1	31-01-2002
		DE 19881732 D2	24-08-2000
		DE 59803108 D1	21-03-2002
		DK 1049695 T3	13-05-2002
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EE 200000291 A	15-06-2001
		WO 9924433 A1	20-05-1999
		EP 1174431 A2	23-01-2002
		EP 1049695 A1	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A ,B	23-08-2000
		HR 20000292 A1	30-04-2001
		HU 0100394 A2	28-09-2001
		JP 2001522851 T	20-11-2001
		LU 90561 A1	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		NO 20021714 A	11-05-2000
		NZ 504436 A	31-08-2001
		PL 340400 A1	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		SI 1049695 T1	30-06-2002
		SK 7092000 A3	12-03-2001
		TR 200001338 T2	21-08-2000
		US 6362178 B1	26-03-2002
		ZA 9810297 A	20-05-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Intel PCT/EP 02/01392
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P25/00 C07D253/06 //(C07D487/04,253:00,235:00)		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfart (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfart gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Zusammenfassung, Seite 61, Anspruch 1 -----	1,8,10
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts
8. August 2002		16/08/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentkan 2 NL - 2250 JLV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT			
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören			
		Internationales Abkürzungszeichen PCT/EP 02/01392	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A1	20-05-1999
		DE 19812462 A1	30-09-1999
		DE 19840289 A1	09-03-2000
		AT 213246 T	15-02-2002
		AU 738675 B2	20-09-2001
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BG 104406 A	31-08-2001
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CA 2309332 A1	20-05-1999
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 C1	31-01-2002
		DE 19881732 D2	24-08-2000
		DE 59803108 D1	21-03-2002
		DK 1049695 T3	13-05-2002
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EE 200000291 A	15-06-2001
		WO 9924433 A1	20-05-1999
		EP 1174431 A2	23-01-2002
		EP 1049695 A1	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A ,B	23-08-2000
		HR 20000292 A1	30-04-2001
		HU 0100394 A2	28-09-2001
		JP 2001522851 T	20-11-2001
		LU 90561 A1	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		NO 20021714 A	11-05-2000
		NZ 504436 A	31-08-2001
		PL 340400 A1	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		SI 1049695 T1	30-06-2002
		SK 7092000 A3	12-03-2001
		TR 200001338 T2	21-08-2000
		US 6362178 B1	26-03-2002
		ZA 9810297 A	20-05-1999

Formblatt PCT/ISA/219 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1998)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 ウルリッヒ・ニーヴェーナー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 9 2 9 ヴェルメルスキルヒェン、ガルテンシュトラッセ 3 番

(72)発明者 ダグマール・シャウス

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 6 9 7 ゴーリンゲン、ミッテルシュトラッセ 3 6 番

(72)発明者 ゲルハルト・ケーニッヒ

アメリカ合衆国 0 2 4 7 6 マサチューセッツ州アーリントン、リンデン・ストリート 1 0 番

(72)発明者 マルティン・ヘンドリクス

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 5 1 9 オーデンタール、イム・ゲロデン 5 番

(72)発明者 フランク・ゲルハルト・ベース

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、アウフ・デム・シャイト 2 9 エフ番

(72)発明者 フランツ・ヨーゼフ・ファン・デア・シュターイ

ドイツ連邦共和国デー - 5 3 7 9 7 ローマル、マティアス・クラウディウス・ヴェーク 1 5 アー番

(72)発明者 ルディ・シュライバー

アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州メンロ・パーク、マーカッセン・ドライブ 1 0 7 4 番

(72)発明者 カール・ハインツ・シュレンマー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、ヴィルトシュタイヒ 2 2 アー番

(72)発明者 森脇 俊哉

奈良県生駒市北大和 2 - 2 5 - 4

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC07 EE04 FF02 FF05 GG03 HH01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16

ZC20