(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
14. Mai 2015 (14.05.2015)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/067650 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 405/10* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) *C07D 253/075* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/073799

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. November 2014 (05.11.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
13192182.7 8. November 2013 (08.11.2013) EP

(71) Anmelder: **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: **FÜRSTNER, Chantal**; Arnoldstr. 33, 45478 Mülheim/Ruhr (DE). **ACKERSTAFF, Jens**; Christophstrasse 27, 40225 Düsseldorf (DE). **STRAUB, Alexander**; Wotanstr. 13, 42117 Wuppertal (DE). **MEIER, Heinrich**; Viktoriastraße 66, 42115 Wuppertal (DE). **TINEL, Hanna**; In der Beek 16, 42113 Wuppertal (DE). **ZIMMERMANN, Katja**; Bockumer Str. 370, 40489 Düsseldorf (DE). **ZUBOV, Dmitry**; Kippdorf 78, 42857 Remscheid (DE). **SCHAMBERGER, Jens**; Brinker Weg 17, 42555 Velbert - Langenberg (DE).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

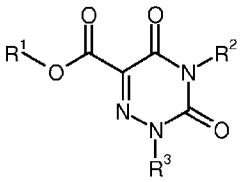
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) Title: SUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZINE-3,5-DIONES AND THE USE THEREOF AS CHYMASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE 1,2,4-TRIAZIN-3,5-DIONE UND IHRE VERWENDUNG ALS CHYMASE HEMMERN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted 1,2,4-triazine-3,5-dione derivatives, to a method for the production thereof, to the use thereof either alone or in combination for the treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte 1,2,4- Triazin-3,5-dion-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

WO 2015/067650 A1

SUBSTITUIERTE 1,2,4-TRIAZIN-3,5-DIONE UND IHRE VERWENDUNG ALS CHYMASE HEMMERN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte 1,2,4-Triazin-3,5-dion-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

Chymase ist eine Chymotrypsin-ähnliche Serinprotease, die als makromolekularer Komplex mit Heparin-Proteoglykanen in sekretorischen Vesikeln von Mastzellen gespeichert wird. Nach einer Aktivierung der Mastzellen wird Chymase in die extrazelluläre Matrix freigesetzt und aktiviert.

Aktivierte Mastzellen spielen eine wichtige Rolle in Wundheilung und inflammatorischen Prozessen, wie z.B. Fibrosierung von Wunden, Angiogenese und kardialem Remodeling (Miyazaki et al., *Pharmacol. Ther.* **112** (2006), 668-676; Shiota et al., *J. Hypertens.* **21** (2003), 1823-1825). Eine Erhöhung der Anzahl der Mastzellen wurde beobachtet bei Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Ischämie, in humanen atherosklerotischen Plaques sowie in abdominalem Aortenaneurysma (Kovanen et al., *Circulation* **92** (1995), 1084-1088; Libby and Shi, *Circulation* **115** (2007), 2555-2558; Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* **14(4)** (2006), 187-193). Chymase-positive Mastzellen können auch eine wichtige Rolle in dem vaskulären Remodeling der Atemwege bei Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen spielen. Eine erhöhte Anzahl der Mastzellen wurde in endobronchialen Biopsien von Asthmapatienten gefunden (Zanini et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* **120** (2007), 329-333). Außerdem steht die Chymase im Verdacht, für die Entstehung von vielen Nierenerkrankungen, wie diabetischer Nephropathie und polyzystischer Nierenerkrankung, mitverantwortlich zu sein (Huang et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* **14(7)** (2003), 1738-1747; McPherson et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* **15(2)** (2004), 493-500).

Chymase ist überwiegend beteiligt an der Produktion von Angiotensin II im Herzen, in der Wand der Arterien sowie in der Lunge, wogegen das Angiotensin-konvertierende Enzym für die Entstehung des Peptides im Kreislaufsystem verantwortlich ist (Fleming I., *Circ. Res.* **98** (2006), 887-896). Darüber hinaus spaltet Chymase eine Reihe von anderen Substraten von pathologischer Bedeutung. Chymase führt zum Abbau von extrazellulären Matrixproteinen, wie Fibronektin, Prokollagen und Vitronektin, und zum Abreißen von fokalen Adhäsionen. Sie bewirkt Aktivierung und Freisetzung von TGFβ aus seiner latenten Form, das eine wichtige Rolle in der Entstehung von Herzhypertrophie und Herzfibrose spielt. Das Enzym wirkt atherogen, indem es Apolipoproteine abbaut und die Aufnahme von Cholesterol durch HDL verhindert. Die Wirkung von Chymase führt zu Freisetzung und Aktivierung von dem Zytokin Interleukin 1 mit seinen pro-inflammatorischen Eigenschaften. Darüber hinaus trägt sie zur Produktion von Endothelin 1 bei (Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* **14(4)** (2006), 187-193). Eine Ansammlung von Chymase-positiven Mastzellen hat man in Biopsien von Patienten mit atopischer Dermatitis,

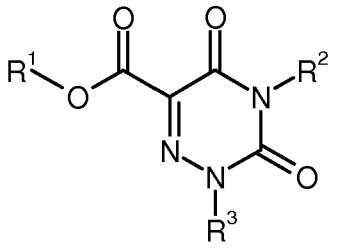
Morbus Crohn, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose sowie idiopatischer interstitieller Pneumonie gefunden (Dogrell S. A., *Expert Opin. Ther. Patents* **18** (2008), 485-499).

Die Möglichkeit, Chymase-Inhibitoren für die Therapie unterschiedlicher Krankheiten zu verwenden, wurde in zahlreichen tierexperimentellen Studien nachgewiesen. Inhibition der Chymase kann nützlich sein für die Behandlung des Myokardinfarktes. Jin et al. (*Pharmacol. Exp. Ther.* **309** (2004), 409-417) zeigten, dass eine Ligatur der Koronararterie im Hund zu ventrikulären Arrhythmien sowie erhöhter Produktion von Angiotensin II und Chymaseaktivität im Herzen geführt hat. Eine intravenöse Gabe des Chymase-Inhibitors TY-501076 reduzierte die Chymaseaktivität sowie die Angiotensin II-Konzentration im Plasma und unterdrückte das Auftreten von Arrhythmien. Positive Wirkung der Chymase-Inhibition wurde in einem in vivo Model für Myokardinfarkt in Hamster gezeigt. Die Behandlung der Tiere mit dem Chymase-Inhibitor BCEAB reduzierte die Chymaseaktivität, verbesserte die Hämodynamik und reduzierte die Mortalität (Jin et al., *Life Sci.* **71** (2002), 437-446). Im kardiomyopatischen Syrischen Hamster, wo die Anzahl der Mastzellen im Herzen erhöht ist, hat eine orale Behandlung der Tiere mit dem Chymase-Inhibitor die Herzfibrose um 50% reduziert (Takai et al., *Jpn. J. Pharmacol.* **86** (2001), 124-126). In einem Tachykardie-induzierten Herzinsuffizienzmodel im Hund hat die Chymase-Inhibition mit SUN-C82257 zu Reduktion der Anzahl der Mastzellen und der Fibrose im Herzen geführt. Darüber hinaus war die diastolische Funktion des Herzens nach der Behandlung verbessert (Matsumoto et al., *Circulation* **107** (2003), 2555-2558).

Inhibition von Chymase stellt somit ein wirksames Prinzip in der Behandlung von Herzkreislauferkrankungen, entzündlichen und allergischen sowie unterschiedlichen fibrotischen Erkrankungen dar.

In WO 2007/150011 und WO 2009/049112 wird ein Prozess zur Herstellung von Pyrimidintrionen mit Glycin-Substituenten offenbart. WO 2008/056257 beschreibt Triazindione als GABA-B-Rezeptor Modulatoren zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen, WO 2004/058270 Triazindione als $P2X_7$ Antagonisten und WO 2012/002096 beschreibt Triazindion-Derivate als Herbicide. In WO 2008/103277 werden verschiedene Stickstoff-Heterocyclen zur Behandlung von Krebs offenbart. Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Substanzen, die als Inhibitoren der Chymase wirken und sich als solche zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen eignen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

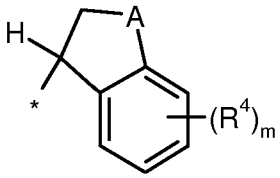


(I),

in welcher

R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

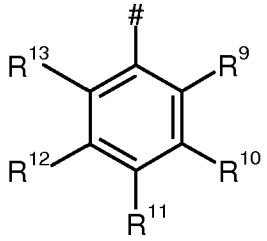
A für –CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-** oder Sauerstoff steht,

worin ** für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^3 für



steht, wobei

\# für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff, Halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy steht,

R^{11} für $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy oder $-N(R^{14}R^{15})$ steht,

worin $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl bis zu dreifach mit Halogen substituiert sein kann,

worin $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy mit einem Substituenten Hydroxy, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-$(C_1\text{-}C_4)$-alkylamino, Di-$(C_1\text{-}C_4)$-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-$(C_1\text{-}C_4)$-alkylaminocarbonyl oder Di-$(C_1\text{-}C_4)$-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,

worin

R^{14} für $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxycarbonyl oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkylaminocarbonyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_4)$-Alkylaminocarbonyl mit Hydroxy oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{15} für Wasserstoff oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl steht,

oder

R^{11} für 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, Hydroxy, Oxo, Amino und $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

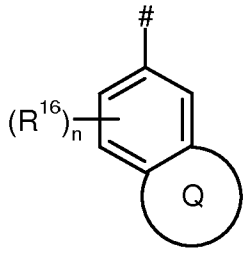
worin 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, Hydroxy, Amino und $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

R^{12} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy steht,

R^{13} für Wasserstoff, Halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy steht,

oder

R^3 für



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

der Ring Q für 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trideuteromethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl substituiert sein können,

worin (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

und

worin zwei an ein Kohlenstoffatom von 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl gebundene (C_1-C_6)-Alkyl-Reste zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden können,

R^{16} für Halogen, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

n für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachstehend aufgeführten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten,

nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren und Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalimetallsalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und *N*-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen

die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec.*-Butyl und *tert.*-Butyl.

Alkylcarbonyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylcarbonylrest, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette trägt. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, *n*-Propylcarbonyloxy, *iso*-Propylcarbonyloxy, *n*-Butylcarbonyloxy, *iso*-Butylcarbonyloxy und *tert.*-Butylcarbonyloxy.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy und *tert.*-Butoxy.

Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer am Sauerstoff angebundenen Carbonylgruppe. Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und *tert.*-Butoxycarbonyl.

Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkoxycarbonyl-Substituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylkette aufweist und über die Carbonylgruppe mit dem N-Atom verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, Propoxycarbonylamino, *n*-Butoxycarbonylamino, *iso*-Butoxycarbonylamino und *tert.*-Butoxycarbonylamino.

Alkylsulfonyl steht in Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Sulfonylgruppe gebunden ist. Beispielhaft und

vorzugsweise seinen genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, *n*-Propylsulfonyl, *iso*-Propylsulfonyl, *n*-Butylsulfonyl und *tert.*-Butylsulfonyl.

Mono-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, *n*-Propylamino, Isopropylamino und *tert.*-Butylamino.

Di-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N-tert.*-Butyl-*N*-methylamino.

Mono-alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *n*-Butylaminocarbonyl und *tert.*-ButylaminocarbonyI

Di-alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die zwei gleiche oder verschiedene lineare oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-*n*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N-tert.*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Mono-alkylaminocarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die einen linearen oder verzweigten Alkylaminocarbonyl-Substituenten trägt, der 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonylamino, Ethylaminocarbonylamino, *n*-Propylaminocarbonylamino, Isopropylaminocarbonylamino, *n*-Butylaminocarbonylamino und *tert.*-ButylaminocarbonyIamino.

Di-alkylaminocarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die einen linearen oder verzweigten Di-alkylaminocarbonyl-Substituenten trägt, der jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylkette aufweist, die gleich oder verschieden, sein können, und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylaminocarbonylamino, *N,N*-Diethylaminocarbonylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino-

carbonylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonylamino, *N*-*n*-Butyl-*N*-methylaminocarbonylamino und *N*-*tert.*-Butyl-*N*-methylaminocarbonylamino.

Heterocyclyl bzw. Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der 1 bis 3 Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Imidazolidinyl, Dihydroimidazolyl, Pyrazolidinyl, Dihydrotriazolyl, Oxazolidinyl, Dihydrooxazolyl, Thiazolidinyl, Dihydrooxadiazolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Oxazinanyl, Hexahydropyrimidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Azepanyl. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige Heterocyclylreste mit 1 bis 3 Ring-Heteroatomen. Beispiehaft und vorzugsweise seien genannt: Imidazolidinyl, Dihydroimidazolyl, Pyrazolidinyl, Dihydrotriazolyl, Oxazolidinyl, Dihydrooxazolyl, Piperazinyl und Morpholinyl.

Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Bevorzugt sind monocyclische 5-gliedrige Heteroaryl-Reste mit zwei oder drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl und Thiadiazolyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

Eine Oxo-Gruppe steht im Rahmen der Erfindung für ein Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

In den Formeln der Gruppe, für die A, R^2, R^3 und R^{11} stehen können, steht der Endpunkt der Linie, an dem ein Zeichen * bzw. ** bzw. # bzw. ## steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2-Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem jeweils bezeichneten Atom, an das A, R^2, R^3 bzw. R^{11} gebunden sind.

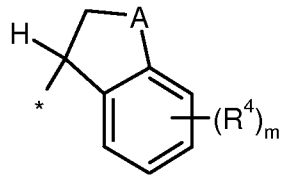
Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig

voneinander ist. Eine Substitution mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

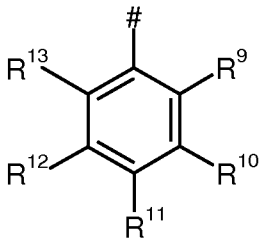
* für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

A für $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R^3 für



steht, wobei

\# für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^{11} für (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy oder $-N(R^{14}R^{15})$ steht,

worin

R^{14} für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^{15} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

oder

R^{11} für 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

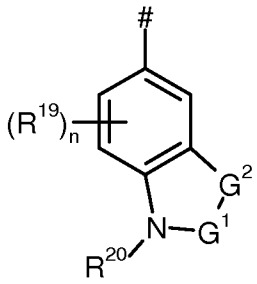
worin 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

G^1 für C=O oder SO_2 steht,

G^2 für $CR^{21A}R^{21B}$, NR^{22}, O oder S steht,

worin

R^{21A} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{21B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{21A} und R^{21B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

R^{22} für Wasserstoff, $(C_1$-$C_6)$-Alkyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl steht,

R^{19} für Fluor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0 oder 1 steht,

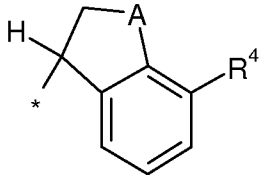
R^{20} für Wasserstoff, $(C_1$-$C_6)$-Alkyl oder $(C_3$-$C_6)$-Cycloalkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



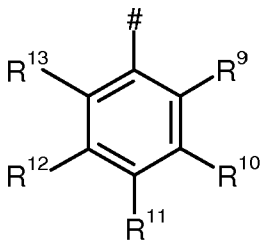
steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

A für $–CH_2$- oder $-CH_2-CH_2$- steht,

R^4 für Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^3 für



steht, worin

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

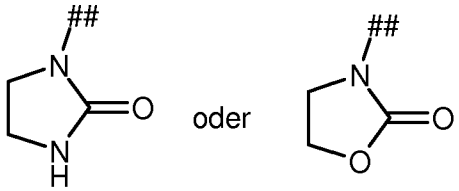
R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methoxy oder Ethoxy steht,

oder

R^{11} für eine Gruppe der Formel



(d-1) (e-1)

steht, worin

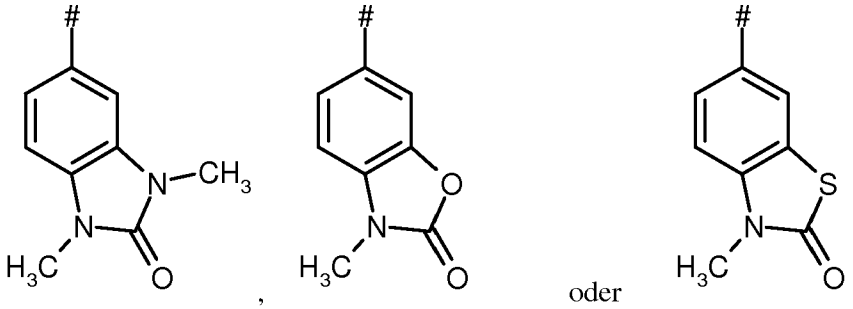
für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



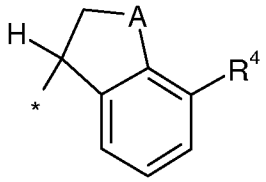
steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

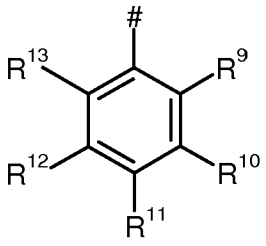
A für $–CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ steht,

R^4 für Chlor oder Trifluormethyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der SaIze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für



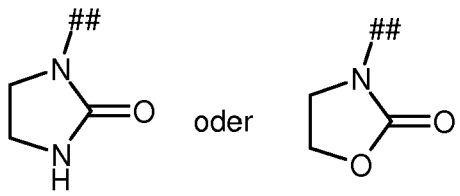
steht, worin

\# für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für eine Gruppe der Formel



(d-1) (e-1)

steht, worin

für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

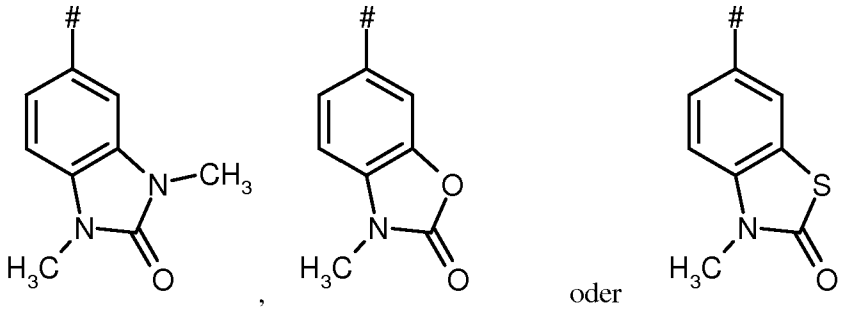
R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

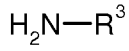
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im Einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

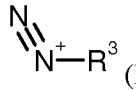
[A] eine Verbindung der Formel (II)


(II),

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

in einem inerten Lösungsmittel mit Natriumnitrit und einer geeigneten Säure zu einer Verbindung der Formel (II-1)

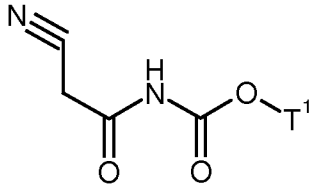

(II-1),

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

diazotiert,

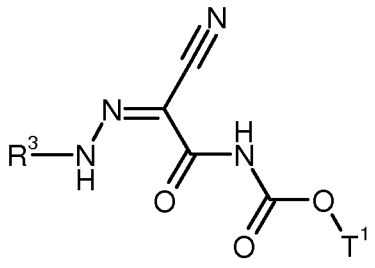
und das Diazoniumsalz gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (III)


(III),

in welcher

T^1 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

zu einer Verbindung der Formel (IV)

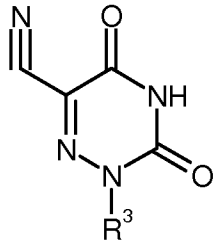


(IV),

in welcher

R^3 und T^1 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese anschließend in einem inerten Lösungsmittel, gegebenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base in eine Verbindung der Formel (V)

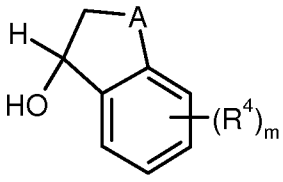


(V),

in welcher

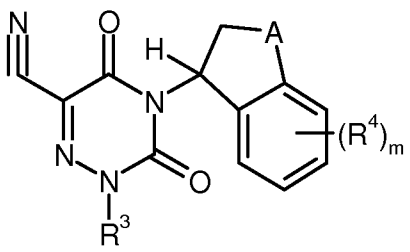
R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt, anschließend unter Mitsunobu-Bedingungen mit einem Aktivierungsreagenz, z.B. Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), sowie einem Phosphinreagenz, z.B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (VI)



(VI),

zu einer Verbindung der Formel (VII)

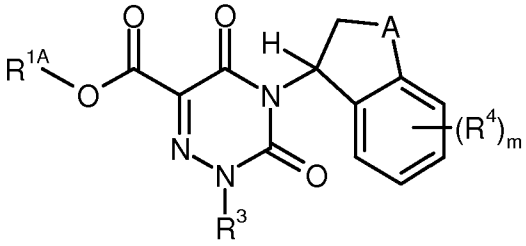


(VII),

in welcher

A, m, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (I-1)



(I-1),

in welcher

A, m, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

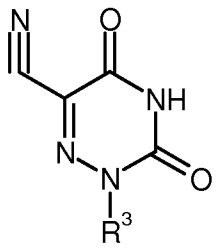
und

R^{1A} für Wasserstoff steht,

hydrolysiert,

oder

[B] eine Verbindung der Formel (V)

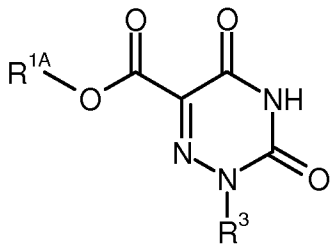


(V),

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII),

in welcher

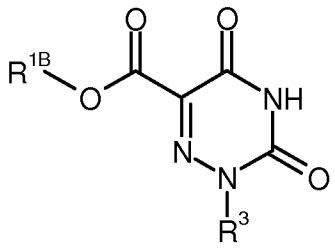
R^{1A} für Wasserstoff steht,

und

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

hydrolysiert,

anschließend die Säurefunktion verestert zu einer Verbindung der Formel (IX)



(IX),

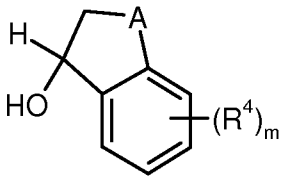
in welcher

R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

und

R^{1B} für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

und diese anschließend analog zu Verfahren [A] unter Mitsunobu-Bedingungen mit einem Aktivierungsreagenz, z.B. Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), sowie einem Phosphinreagenz, z.B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (VI)

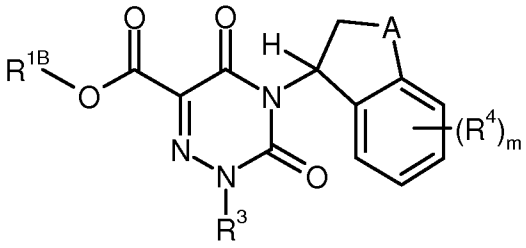


(VI),

in welcher

A, m, und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in eine Verbindung der Formel (I-2)



(I-2),

in welcher

A, m, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

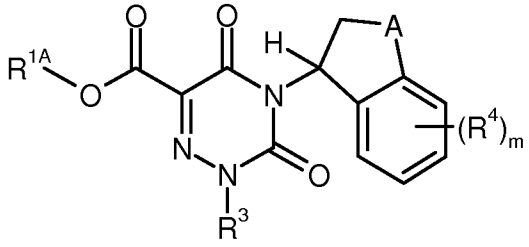
und

R^{1B} für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

überführt,

oder

[C] eine Verbindung der Formel (I-2) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (I-1)



(I-1),

in welcher A, m, R^3 und R^4 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

und

R^{1A} für Wasserstoff steht,

hydrolysiert,

gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/ oder die Verbindungen der Formeln (I-1) und (I-2) gegebenenfalls mit den entsprechenden (*i*) Lösungsmitteln und/oder (*ii*) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Die Verbindungen der Formeln (I-1) und (I-2) bilden zusammen die Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) → (II-1) sowie (II-1) + (III) → (IV) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol oder n-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Pyridin, Aceton, 2-Butanon; Sulfolan, Sulfolen, Wasser oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Wasser verwendet.

Geeignete Säuren für den Verfahrensschritt (II) → (II-1) sind z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Essigsäure. Bevorzugt wird Salzsäure verwendet.

Als Base für die Verfahrensschritte (II-1) + (III) → (IV) und (IV) → (V) eignen sich Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalicarboxylate wie Natrium- oder Kaliumacetat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Basen wie Pyridin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®) oder Phosphazenbasen wie z.B. 1-[N-tert.-Butyl-P,P-di(pyrrolidin-1-yl)phosphorimidoyl]pyrrolidin oder N'''-tert.-Butyl-N,N,N',N'-tetramethyl-N''-[tris(dimethylamino)-lambda^5-phosphanyliden]phosphorimidsäuretriamid. Bevorzugt sind Pyridin, Natriumacetat, Natriumethanolat und Kalium-tert.-butylat.

Die Umsetzung (II) → (II-1) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +30°C, bevorzugt bei 0°C. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung (II-1) + (III) → (IV) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt bei +20°C bis +120°C. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzungen (V) + (VI) → (VII) und (IX) + (VI) → (I-1) erfolgen unter Mitsunobu-Bedingungen [siehe: a) Hughes, D. L. „The Mitsunobu Reaction" *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, p. 335. b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, *28*, 127]. Die Mitsunobu-Reaktion erfolgt unter Verwendung von Triphenylphosphin, oder Tri-n-butylphosphin, 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (DPPE), Diphenyl(2-pyridyl)phosphin (Ph2P-Py), (*p*-Dimethylaminophenyl)diphenylphosphin (DAP-DP), tris(4-Dimethylaminophenyl)-phosphin (tris-DAP) und eines geeigneten Dialkylazodicarboxylats, wie beispielsweise Diethylazodicarboxylat (DEAD), Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), Di-tert-butyl-azodicarboxylat, *N,N,N'N'*-Tetramethylazodicarboxamid (TMAD), 1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin (ADDP) oder 4,7-Dimethyl-3,5,7-hexahydro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-dion (DHTD). Bervorzugt werden Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) verwendet.

Inerte Lösungsmittel für die Mitsunobu-Reaktionen (V) + (VI) → (VII) und (IX) + (VI) → (I-1) sind beispielsweise Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder DimethyIformamid (DMF). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird THF oder ein Gemisch von THF und DMF verwendet.

Die Mitsunobu-Reaktionen (V) + (VI) → (VII) und (IX) + (VI) → (I-1) erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +180°C, bevorzugt bei 0°C bis +50°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

Die Hydrolyse der Nitril-Gruppe der Verbindungen (V) und (VII) zu Verbindungen der Formel (VIII) bzw. (I-1) erfolgt, indem man die Nitrile in inerten Lösungsmitteln mit geeigneten Säuren behandelt.

Als Säuren eignen sich für die Hydrolyse der Nitrilgruppe im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Essigsäure oder deren Gemische, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt ist Chlorwasserstoff.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich für diese Reaktionen Wasser, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Essigsäure, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Essigsäure.

Die Hydrolyse der Nitrilgruppe erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 180°C, bevorzugt bei +80°C bis 120°C.

Die genannten Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man jeweils bei Normaldruck.

Die Veresterung der Säure-Gruppe R^{1A} der Verbindung (VIII) zu Verbindungen der Formel (IX) erfolgt indem man die Säure in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem Alkohol, beispielweise Methanol oder Ethanol, in Gegenwart von Thionylchlorid behandelt.

Als Lösungsmittel eignen sich für diese Reaktion Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird als Lösungsmittel der Alkohol, der die Umsetzung eingeht, zum Beispiel Methanol oder Ethanol.

Alternativ kann die Säure zuerst mit Thionylchlorid in das Säurechlorid umgewandelt werden, welches anschließend mit einem Alkohol der Formel $R^{1B}OH$ umgesetzt werden kann.

Alternativ kann die Veresterung der Säure-Gruppe R^{1A} der Verbindung (VIII) zu Verbindungen der Formel (IX) durch Erhitzen der Verbindung der Formel (VIII) mit einem Alkohol der Formel $R^{1B}OH$ in Gegenwart einer anorganischen Säure, wie zum Beispiel Chlorwasserstoff, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, erfolgen.

Die Veresterung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 180°C, bevorzugt bei +20°C bis 120°C.

Die genannten Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man jeweils bei Normaldruck.

Die Hydrolyse der Ester-Gruppe R^{1A} der Verbindung (I-2) zu Verbindungen der Formel (I-1) erfolgt, indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln mit Säuren oder Basen behandelt, wobei bei Letzterem die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Allgemeinen erfolgt die Ester-Hydrolyse bevorzugt mit Säuren.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich für diese Reaktionen Wasser, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Essigsäure, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran oder Acetonitril verwendet. Bei der Hydrolyse von tert-Butylestern wird im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure bevorzugt Dichlormethan und im

Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan als Lösungsmittel verwendet. Bei der Hydrolyse von anderen Estern unter sauren Bedingungen wird Essigsäure oder ein Gemisch von Essigsäure und Wasser bevorzugt.

Als Basen sind die Alkali- oder Erdalkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat geeignet. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

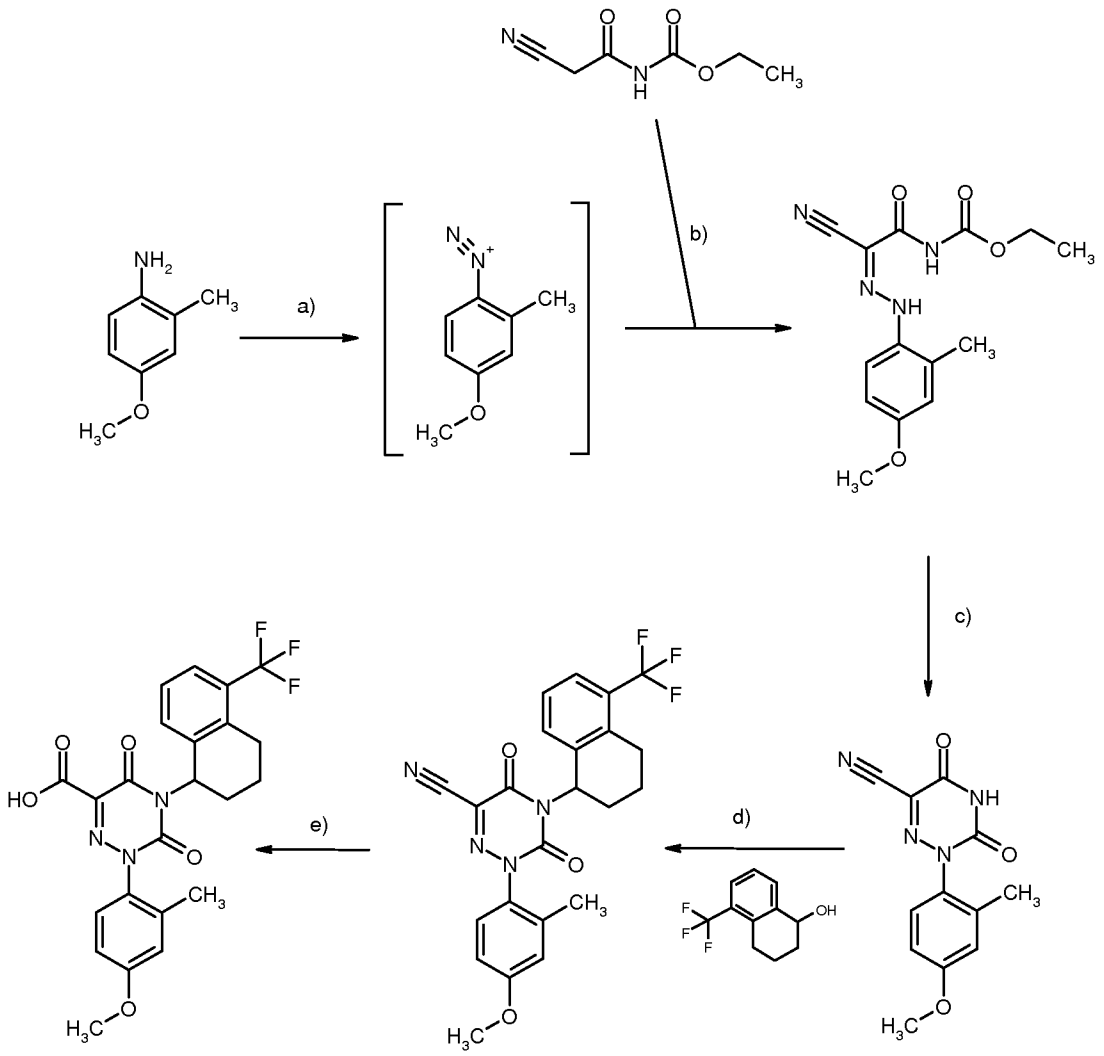
Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/ Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Gemisch mit Essigsäure, sowie Schwefelsäure im Gemisch mit Essigsäure und Wasser im Falle der Methylester und Ethylester.

Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 180°C, bevorzugt bei +20°C bis 120°C.

Die genannten Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man jeweils bei Normaldruck.

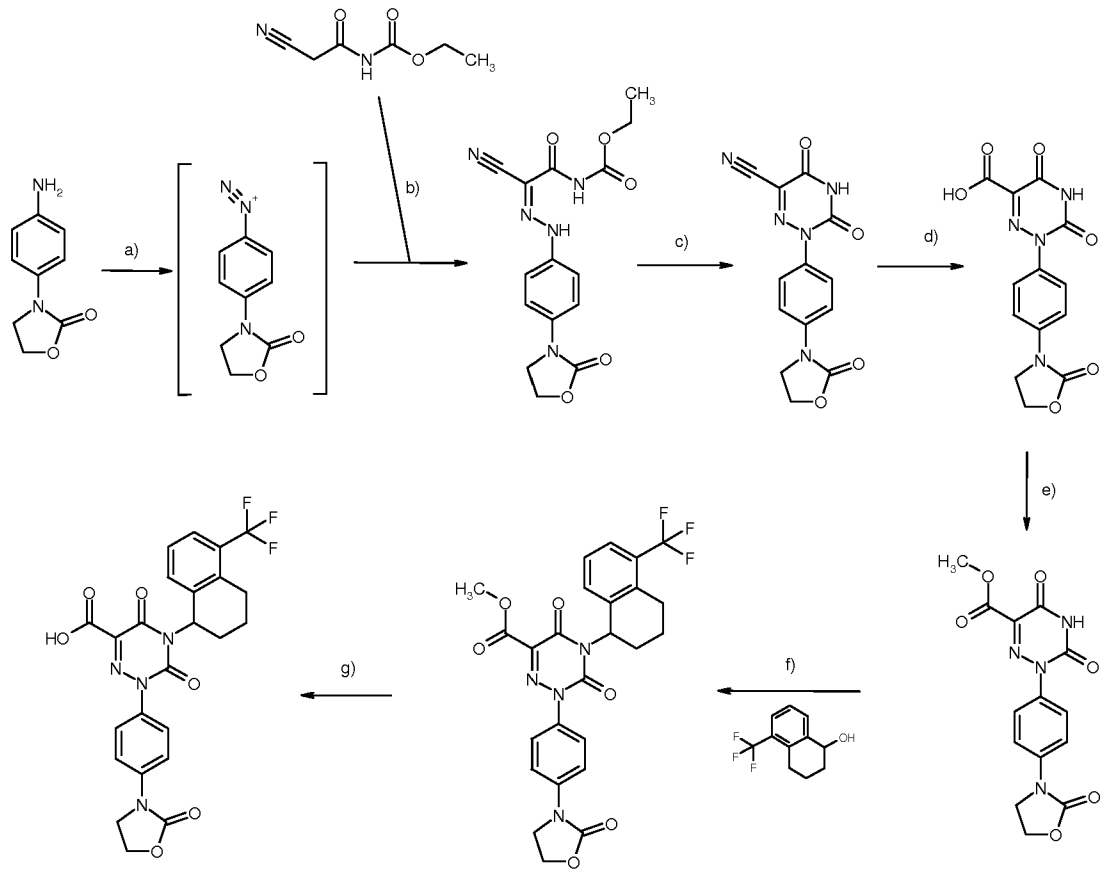
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheseschemata (Schema 1 und 2) beispielhaft veranschaulicht werden:

Schema 1:



[a) Natriumnitrit, 6N Salzsäure, 0°C-5°C; b) Pyridin, Wasser, RT; c) Natriumcarbonat, Wasser, Rückfluss; d) DIAD, Triphenylphosphin, DMF / THF 2:1, RT; e) Eisessig / konz. Salzsäure 2:1, Rückfluss].

Schema 2:



[a) Natriumnitrit, 6N Salzsäure, 0°C-5°C; b) Natriumacetat, Wasser, RT; c) Natriumacetat, Eisessig, Rückfluss; d) Eisessig / konz. Salzsäure 2:1, Rückfluss; e) Thionylchlorid, Methanol, Rückfluss; f) DIAD, Triphenylphosphin, DMF / THF 2:1, RT; e) Eisessig / konz. Salzsäure 2:1, Rückfluss].

Die Verbindungen der Formeln (II), (III) und (VI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen können gegebenenfalls auch hergestellt werden durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Substituenten, insbesondere den unter R^3 aufgeführten, ausgehend von den nach obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I). Diese Umwandlungen werden wie im vorliegenden experimentellen Teil beschrieben, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt, und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile und elektrophile Substitutionen, Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen, Eliminierungen, Alkylierung, Aminierung, Veresterung, Esterspaltung, Veretherung, Etherspaltung, Bildung von Carbonamiden, sowie Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Inhibitoren der Chymase dar und eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer, entzündlicher, allergischer und/ oder fibrotischer Erkrankungen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems beziehungsweise kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise die folgenden Erkrankungen zu verstehen: akute und chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Schock, Atherosklerose, Herzhypertrophie, Herzfibrose, atriale und ventrikuläre Arrhythmien, transitorische und ischämische Attacken, Hirnschlag, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen, arterielle pulmonale Hypertonie, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Thrombosen, thromboembolische Erkrankungen, Ödembildung wie zum Beispiel pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, sowie Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, sowie mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen, Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1).

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind weiter geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung der polyzystischen Nierenkrankheit (PCKD) und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von aktuer und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chronischem Nierenversagen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff akute Niereninsuffizienz akute Erscheinungsformen der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/ oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, Volumenmangel (z.B. Dehydratation, Blutverlust), Schock, akute Glomerulonephritis, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), vaskuläre Kathastrophe (arterielle oder venöse Thrombose oder Embolie), Cholesterinembolie, akute Bence-Jones-Niere bei Plasmozytom, akute supravesikal oder subvesikale Abflussbehinderungen, immunlogische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/ oder akute Nierenerkrankungen, die durch die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können, sowie bei Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrolliertem Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegsobstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renal-tubuläre Azidose, sowie Röntgen-Kontrastmittel- sowie Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nierenerkrankungen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff chronische Niereninsuffizienz chronische Erscheinungsformen der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/ oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, glomeruläre und tubuläre Proteinurie, renale Ödeme, Hämaturie, primäre, sekundäre sowie chronische Glomerulonephritis, membranöse und membranoproliferative Glomerulonephritis, Alport-Syndrom, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunlogische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/ oder

Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/ oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können, sowie bei Nierenzellkarzinomen, nach Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrollierter Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegsobstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, sowie Nierenarterienstenose, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renal-tubuläre Azidose zu verstehen. Weiterhin Röntgen-Kontrastmittel- sowie Medikamenten-induzierte chronische interstitielle Nierenerkrankungen, Metabolisches Syndrom und Dyslipidämie. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus..

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem), der zystischer Fibrose (CF), von akutem Koronarsyndrom (ACS), Herzmuskelentzündungen (Myokarditis) und anderen autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvolitis, Aortitis, Kardiomyopathien), kardiogenem Schock, Aneurysmen, Sepsis (SIRS), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn´s Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktives Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen der Bronchitis (chronische Bronchitis, infektiöse Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiolitis obliterans, Bronchiektasie, Pneumonie, idiopathischer interstitieller Pneumonie, Farmerlunge und verwandten Krankheiten, Husten- und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatrogener Husten),

Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z.B. Heuschnupfen) und von Polypen.

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Kardiomyopathie, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Skleroderma, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie und proliferative Vitroretinopathie.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukoma-Operationen.

Desweiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls kosmetisch bei alternder und verhornender Haut eingesetzt werden.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien (Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, erhöhte Konzentrationen der postprandialen Plasma-Triglyceride, Hypoalphalipoproteinämie, kombinierte Hyperlipidämien), Nephropathie und Neuropathie), Krebserkrankungen (Hautkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Knochenmarktumore, Leukämien, Liposarcome, Karzinome des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes sowie bösartige Tumore des lymphoproliferativen Systems wie z.B. Hodgkin's und Non-Hodgkin's Lymphom), von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und des Abdomen (Glossitis, Gingivitis, Periodontitis, Oesophagitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, Colitis, Proctitis, Pruritis ani, Diarrhöe, Zöliakie, Hepatitis, chronischer Hepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Pankreatitis und Cholecystitis), Hauterkrankungen (allergische Hauterkrankungen, Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, vielfältige Formen der Dermatitis, sowie Keratitis, Bullosis, Vasculitis, Cellulitis, Panniculitis, Lupus erythematodes, Erythema, Lymphome, Hautkrebs, Sweet-Syndrom, Weber-Christian-Syndrom, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), von Erkrankungen des Skelettknochens und der Gelenke sowie der Skelettmuskel (vielfältige Formen der Arthritis, vielfältige Formen der Arthropathien, Sklerodermia sowie von weiteren Erkrankungen mit einer entzündlichen oder immunologischen Komponente, wie beispielsweise paraneoplastisches Syndrom, bei Abstoßungsreaktionen nach

Organtransplantationen und zur Wundheilung und Angiogenese insbesondere bei chronischen Wunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eignen sich weiterhin zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ophthalmologischen Erkrankungen wie beispielsweise Glaukom, normotensivem Glaukom, Augenhochdruck und deren Kombinationen, von altersbedingter Makuladegeneration (AMD), trockener oder nicht-exsudativer AMD, feuchter oder exsudativer oder neovaskulärer AMD, choroidaler Neovascularization (CNV), Netzhautablösung, diabetischer Retinopathie, atrophischen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE), hypertrophischen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE), diabetischem Makulaödem, Netzhautvenenverschluss, choroidalem Netzhautvenenverschluss, Makulaödem, Makulaödem aufgrund von Netzhautvenenverschluss, Angiogenese an der Vorderseite des Auges wie kornealer Angiogenese beispielsweise nach Keratitis, Hornhauttransplantation oder Keratoplastik, korneale Angiogenese aufgrund von Hypoxie (extensives Tragen von Kontaktlinsen), Pterygium conjunctivae, subretinalem Ödem und intraretinalem Ödem.

Desweiteren eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erhöhten und hohem Augeninnendruck als Folge von traumatischem Hyphaema, periorbitalem Ödem, postoperativer viscoelastischer Retention, intraokularer Entzündung, Anwendung von Kortikosteroiden, Pupillarblock oder idiopathischen Ursachen sowie von erhöhtem Augeninnendruck nach Trabekulektomie und aufgrund von prä-operativen Zusätzen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder

mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Kinase-Inhibitoren, insbesondere aus der Gruppe der Tyrosinkinase- und/oder Serin/Threoninkinase-Inhibitoren;

Verbindungen, die den Ab- und Umbau der Extrazellulärmatrix inhibieren, beispielhaft und vorzugsweise Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere Inhibitoren von Stromelysin, Kollagenasen, Gelatinasen und Aggrecanasen (hierbei vor allem von MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 und MMP-13) sowie der Metallo-Elastase (MMP-12);

Verbindungen, die die Bindung von Serotonin an dessen Rezeptor blockieren, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten des 5-HT_{2b}-Rezeptors;

organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;

NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;

NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;

Prostacyclin-Analoga, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Beraprost, Treprostinil oder Epoprostenol;

Verbindungen, die die lösliche Epoxidhydrolase (sEH) inhibieren, wie beispielsweise *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff, 12-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-dodecansäure oder 1-Adamantan-1-yl-3-{5-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]pentyl}-harnstoff;

den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazine oder Trimetazidine;

Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phos-

phodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;

antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;

den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Diuretika;

Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise und vorzugsweise Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan, Mozavaptan, Satavaptan, SR-121463, RWJ 676070 oder BAY 86-8050;

bronchodilatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der beta-adrenergen Rezeptor-Agonisten, wie insbesondere Albuterol, Isoproterenol, Metaproterenol, Terbutalin, Formoterol oder Salmeterol, oder aus der Gruppe der Anticholinergika, wie insbesondere Ipratropiumbromid;

anti-inflammatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Glucocorticoide, wie insbesondere Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Beclomethason, Betamethason, Flunisolid, Budesonid oder Fluticason; und/ oder

den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Bortezomib, Canertinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Lestaurtinib, Lonafarnib, Pegaptinib, Pelitinib, Semaxanib, Sorafenib, Regorafenib, Sunitinib, Tandutinib, Tipifarnib, Vatalanib, Fasudil, Lonidamin, Leflunomid, BMS-3354825 oder Y-27632, eingesetzt.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise PRX-08066, eingesetzt.

Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, DU-176b, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, mLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Diuretika verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton oder Eplerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Rho-Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A oder BA-1049, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, verabreicht.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 oder CETP-vaccine (Avant), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitirome (CGS 26214), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zer-

fallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. inhalativ, 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 oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer, Aerosole), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale, die intravenöse und die inhalative Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

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. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Abkürzungen:

Ac	Acetyl
aq.	wässrig, wässrige Lösung
br.d	breites Dublett (NMR)
br.m	breites Multiplett (NMR)
br.s	breites Singulett (NMR)
br.t	breites Triplett (NMR)
Bsp.	Beispiel
c	Konzentration
cat.	katalytisch
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DIAD	Diisopropylzaodicarboxylat
DIEA	*N,N*-Diisopropylethylamin
DMAP	4-*N,N*-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	*N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
ee	Enantiomerenüberschuss
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
h	Stunde(n)
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol-Hydrat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	Konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie

MTBE	Methyl-*tert.*-butylether
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat
quant.	quantitativ (bei Ausbeute)
rac	racemisch, Racemat
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
tBu	*tert.*-Butyl
tert.	Tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TPPO	Triphenylphosphinoxid
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

HPLC-, GC-MS- und LC-MS-Methoden:

Methode 1 (LC-MS): Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8µ 50 x 1mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 mL 99%ige Ameisensäure , Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 mL 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 mL/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode:2 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3 µ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS): Instrument: Agilent MS Quad 6150;HPLC: Agilent 1290; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure , Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A → 1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 1,20 ml/min; UV-Detektion: 205 – 305 nm.

Methode 4 (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Ameisensäure 0.1% in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Fluss: 50 ml/min; Programm: 0 bis 6 min: 90%A /10% B; 6 min bis 27 min: Gradient bis 95% B; 27 min bis 38 min 95%B; 38 min bis 39 min Gradient bis 10 %B; 39 min bis 43 min (Ende): 60%A/ 40%B. Geringe Abweichungen des Gradients sind möglich.

Methode 5 (präparative HPLC): Wie Methode 4 aber mit Säule Chromatorex C18 5µm, 250x20mm.

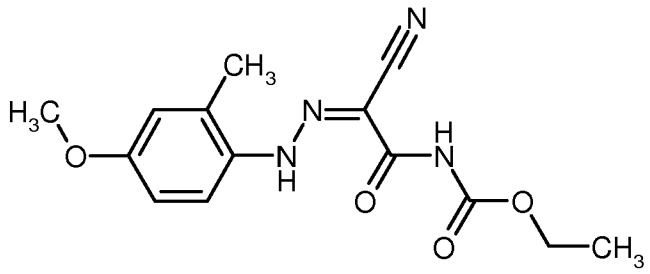
Methode 6 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A → 0.5 min 97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (MS; ESI): Instrument: Waters ZQ 2000; Elektrospray-Ionisierung; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; 25% A, 75% B; Fluss: 0.25 ml/min.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:

Beispiel 1A

Ethyl-{2-cyan-2-[2-(4-methoxy-2-methylphenyl)hydrazinyliden]acetyl}carbamat

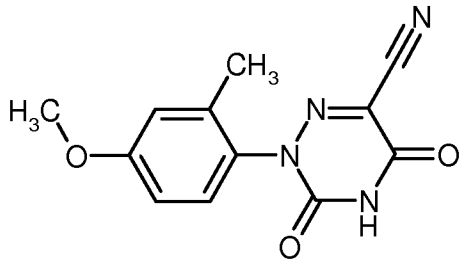


Eine Lösung von 5.00 g (36.45 mmol) 4-Methoxy-2-methylanilin wurde in 50 ml 6N wässriger Salzsäure auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 2.51 g (36.45 mmol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser wurde so dazu getropft, dass die Reaktionstemperatur nicht über 5°C stieg. Anschließend wurde die Mischung weiter 30 min bei 0°C gerührt. In einem anderen Kolben wurden 6.09 g (39.0 mmol) Ethyl-(cyanacetyl)carbamat in 150 ml Wasser gelöst, mit 30 ml Pyridin versetzt und auf 0°C abgekühlt. Die vorher hergestellte Lösung des Diazoniumsalzes aus 4-Methoxy-2-methylanilin wurde langsam unter Rühren hinzugetropft und dann die Reaktionsmischung 30 min bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde unter Absaugen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 7.42 g (Reinheit 64%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.05 min., m/z = 305 $(M+H)^+$

Beispiel 2A

2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6- carbonitril

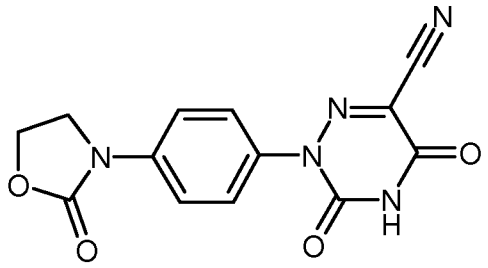


Eine Suspension von 7.4 g des Rohprodukts aus Beispiel 1A in 60 ml Wasser wurde mit 2.91 g (27.5 mmol) Natriumcarbonat versetzt und 2.5 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde durch Zugabe von 1N wässriger Salzsäure auf pH = 1 gestellt. Der entstandene Feststoff wurde unter Absaugen abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 4.46 g (45% d. Th. über zwei Stufen) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.84 - 6.95 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 12.94 (br.s, 1H).

Beispiel 3A

3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril



Herstellung von Lösung 1: Eine Lösung von 1.49 g (9.54 mmol) Ethyl-(cyanacetyl)carbamat in 5 ml Ethanol wurde zu einer Lösung von 3.44 g (42.0 mmol) Natriumacetat in 13 ml Wasser hinzugefügt und die Mischung 2 h bei RT gerührt.

Herstellung von Lösung 2: 1.70 g (9.54 mmol) 3-(4-Aminophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung: siehe WO2010/019903, S.222, Method 38; oder Farmaco Sci. Ed. (1969), 179) wurden nacheinander mit 5 ml Ethanol, 8 ml Wasser und 1.2 ml konz. Salzsäure versetzt. Die resultierende Mischung wurde auf 0°C gekühlt und langsam mit einer Lösung von 658 mg (9.54 mmol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser versetzt, so dass die Reaktionstemperatur nicht wärmer als 2°C wurde. Die resultierende Lösung wurde 30 min weiter bei 0°C gerührt.

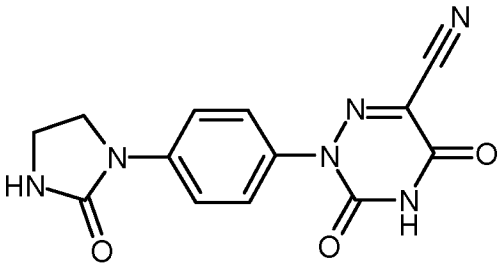
Die kalte Lösung 2 wurde in die Lösung 1 eingerührt und die Mischung bei RT über Nacht weiter gerührt, wobei ein Feststoff ausfiel. 40 ml 6N wässrige Salzsäure wurden zugegeben, die Suspension weitere 30 min gerührt und der Feststoff unter Absaugen abfiltriert. Der Feststoff wurde mit 25 ml Wasser gewaschen, mit 50 ml 2-Propanol verrührt und erneut abfiltriert. Anschließend wurde er in 80 ml Eisessig suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 1.15 g (14.0 mmol) Natriumacetat zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die erhaltene Lösung auf 1L Eiswasser gegossen und die Mischung 10 min verrührt. Das entstandene Produkt wurde unter Absaugen abfiltriert und im HV getrocknet. Man erhielt 1.57 g (55% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.70 min., m/z = 300 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.10 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 13.02 (br. s, 1H).

Beispiel 4A

3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril



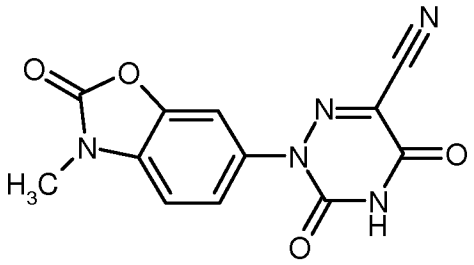
Analog zu Beispiel 3A wurden aus 500 mg (2.82 mmol) 1-(4-Aminophenyl)-imidazolidin-2-on (Herstellung siehe: P. Stabile et al., Tetrahedron Letters 2010, 51 (24), 3232-3235) und 441 mg (2.82 mmol) Ethyl-(cyanacetyl)carbamat die Titelverbindung hergestellt, mit dem Unterschied, dass die Eisessig-Lösung des Rohprodukts komplett durch präparative HPLC (Methode 4) getrennt worden ist. Man erhielt 173 mg (16% d. Th., Reinheit 80%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.58 min., m/z = 299 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.38 - 3.49 (m, 2H), 3.88 (dd, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 12.98 (br. s., 1H).

Beispiel 5A

2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril



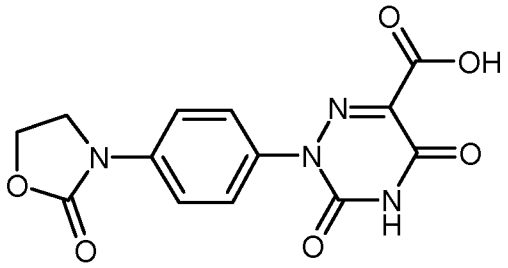
Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 3A aus 1.53 g (9.30 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on und 1.45 g (9.30 mmol) Ethyl-(cyanacetyl)carbamat hergestellt und isoliert. Man erhielt 0.82 g (30% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.71 min., m/z = 286 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.38 (s, 3H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 13.07 (br. s, 1H).

Beispiel 6A

3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure

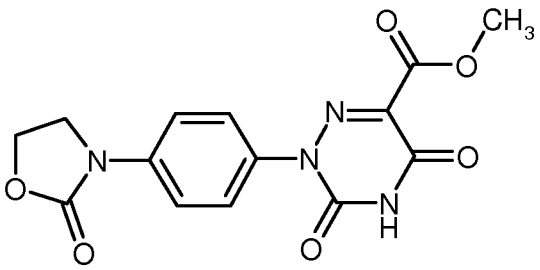


1.50 g (5.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A wurden mit 13.8 ml Eisessig und 6.9 ml konz. Salzsäure versetzt und 2.5 Tage auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Lösung mit 200 ml eisgekühltem Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in HV getrocknet. Man erhielt 1.20 g der Titelverbindung (Reinheit ca. 42% laut LC-MS). Die wässrige Phase wurde ebenfalls am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Der Rückstand (380 mg) enthielt die Titelverbindung zu ca. 52% (LC-MS). Beide Rückstände wurden vereinigt und zum entsprechenden Methylester umgewandelt (siehe Beispiel 7A).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.23$ min., m/z = 319 $(M+H)^+$

Beispiel 7A

Methyl-3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat



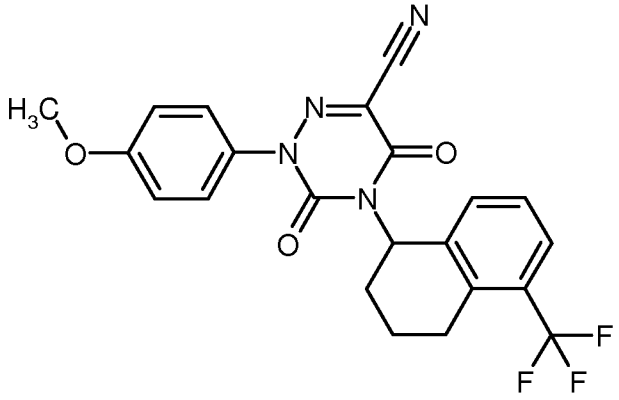
Die vereinigten Rückstände aus Beispiel 6A (1.58 g) wurden in 100 ml Methanol aufgenommen und die Suspension tropfenweise mit 1.81 ml Thionylchlorid versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurden 100 ml Diethylether zugegeben. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und in HV getrocknet. Man erhielt 418 mg (25% d. Th. über zwei Stufen) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.58$ min., m/z = 333 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.81 (s, 3H), 4.06 - 4.14 (m, 2H), 4.41 - 4.51 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 12.55 (s, 1H).

Beispiel 8A

2-(4-Methoxyphenyl)-3,5-dioxo-4-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (Racemat)



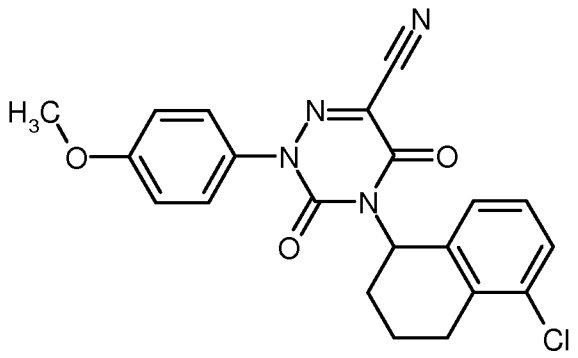
50.0 mg (0.205 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (Herstellung: siehe J. Slouka, *Monatshefte für Chemie* 1968, 99 (5), 1808) wurden mit 53.1 mg (0.25 mmol) 5-(Trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (Racemat) und 91.3 mg (0.35 mmol) Triphenylphosphin in 1.22 ml DMF und 0.61 ml THF vorgelegt. Zu diesem Gemisch wurden bei RT 65 µl (0.33 mmol) DIAD getropft und die resultierende Mischung wurde 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurde 1 ml 1N wässriger Salzsäure zugegeben. Die Mischung wurde 10 min weiter gerührt und anschließend direkt durch präparative HPLC (Methode 5) getrennt. Man erhielt 15 mg (17% d. Th.) der Titelverbindung, sowie 17 mg einer weiteren Fraktion mit ca. 60 % Reinheit.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.54 min., ESI-neg. m/z = 487 $(M+HCOOH-H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.71 - 1.89 (m, 1H), 2.11 - 2.24 (m, 2H), 2.29 - 2.44 (m, 1H), 2.86 - 3.02 (m, 1H), 3.05 - 3.17 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.14 - 6.30 (m, 1H), 6.88 - 7.02 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H, teilweise vom $CHCl_3$-Signal verdeckt), 7.34 (d, 2H) 7.53 (d, 1H).

Beispiel 9A

4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (Racemat)

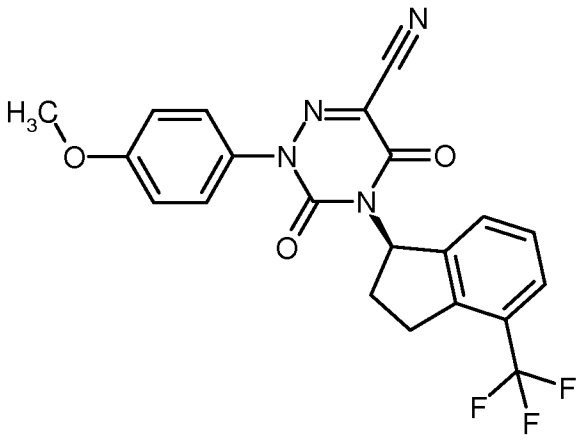


Analog zu Beispiel 8A wurden 50.0 mg (0.205 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (Herstellung: siehe J. Slouka, *Monatshefte für Chemie* 1968, 99 (5), 1808) mit 44.9 mg (0.25 mmol) 5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (Racemat) umgesetzt. Man erhielt 24 mg (28% d. Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.70 - 1.88 (m, 1H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 2.68 - 2.83 (m, 1H), 3.05 (br. d, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.12 - 6.24 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H, teilweise unter dem $CHCl_3$-Signal), 7.34 (d, 2H).

Beispiel 10A

2-(4-Methoxyphenyl)-3,5-dioxo-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (*R*-Enantiomer)



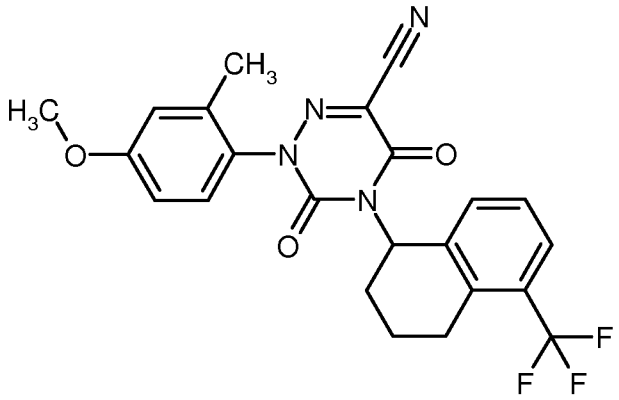
Analog zu Beispiel 8A wurden 50.0 mg (0.205 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (Herstellung: siehe J. Slouka, *Monatshefte für Chemie* 1968, 99 (5), 1808) mit 49.7 mg (0.25 mmol) (*1S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol (*S*-Enantiomer) umgesetzt. Man erhielt 17 mg (18% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.22 min., ES neg. m/z = 473 $(M+HCOOH-H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.38 - 2.50 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 3.11 - 3.27 (m, 1H), 3.51 - 3.64 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.48 - 6.59 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.29 - 7.38 (m, 4H), 7.50 - 7.59 (m, 1H).

Beispiel 11A

2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-4-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (Racemat)



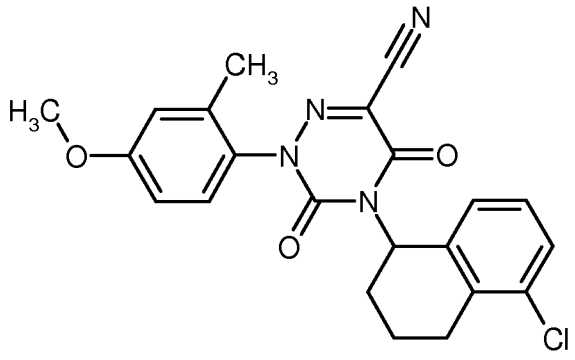
Analog zu Beispiel 8A wurden 50.0 mg (0.194 mmol) 2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril aus Beispiel 2A mit 50.2 mg (0.23 mmol) 5-(Trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (Racemat) umgesetzt. Man erhielt 20 mg (23% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.29 min., ES neg. m/z = 501 $(M+HCOOH-H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.71 - 1.87 (m, 1H), 2.07 (br. s, 3H), 2.13 - 2.25 (m, 2H), 2.28 - 2.42 (m, 1H), 2.86 - 2.98 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.15 - 6.28 (m, 1H), 6.75 - 6.86 (m, 2H), 7.12 (dd, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 1H).

Beispiel 12A

4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (Racemat)

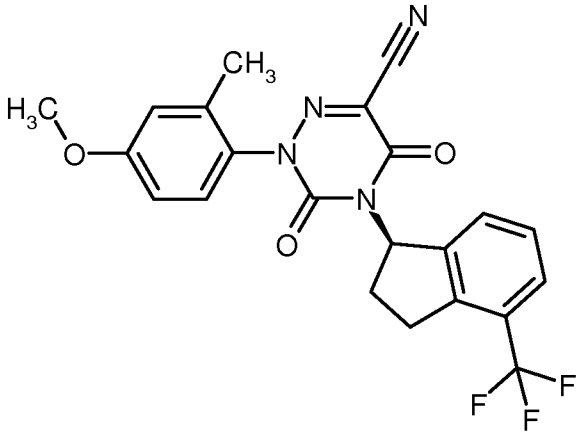


Analog zu Beispiel 8A wurden 50.0 mg (0.194 mmol) 2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril aus Beispiel 2A mit 42.4 mg (0.23 mmol) 5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (Racemat) umgesetzt. Man erhielt 38 mg (36% d. Th., Reinheit 77%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.71 - 1.86 (m, 1H), 2.03-2.21 (m, 5H), 2.30 - 2.43 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.98 - 3.10 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.10 - 6.23 (m, 1H), 6.75 - 6.88 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 1H), 7.22 – ca. 7.27 (m, 1H, teilweise unter dem Chloroform-Signal).

Beispiel 13A

2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (*R*-Enantiomer)



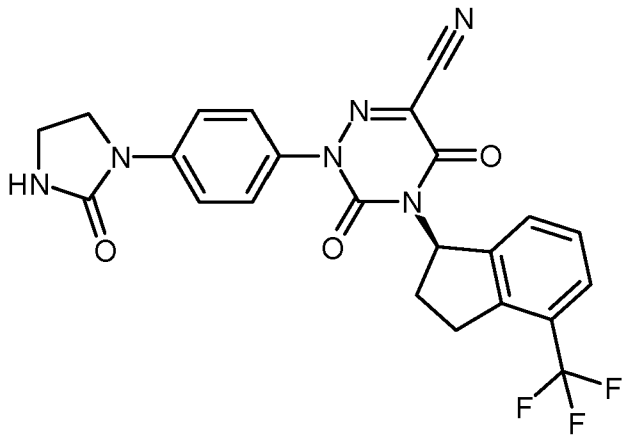
Analog zu Beispiel 8A wurden 50.0 mg (0.194 mmol) 2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril aus Beispiel 2A mit 52.2 mg (0.23 mmol, Reinheit 90%) (*1S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol (*S*-Enantiomer) umgesetzt. Man erhielt 38 mg (40% d. Th., Reinheit 90%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.25 min., ES neg. m/z = 487 $(M+HCOOH-H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 2.09 (s, 3H), 2.36 - 2.48 (m, 1H), 2.64 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.49 - 3.62 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.52 (dd, 1H), 6.79 - 6.85 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.54 (d, 1H).

Beispiel 14A

3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (*R*-Enantiomer)



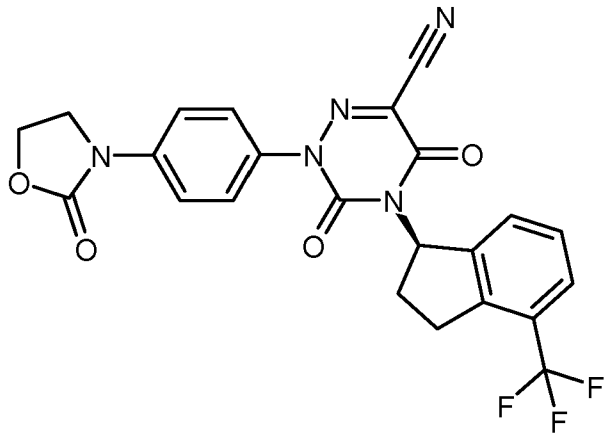
Analog zu Beispiel 8A wurden 100.0 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A mit 81.4 mg (0.40 mmol) (*1S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol (*S*-Enantiomer) umgesetzt. Man erhielt 73 mg (38% d. Th., Reinheit 85%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.07 min., m/z = 483 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.38 - 2.51 (m, 1H), 2.60 - 2.76 (m, 1H), 3.11 - 3.27 (m, 1H), 3.50 - 3.71 (m, 3H), 3.88 - 4.13 (m, 2H), 4.72 (br. s., 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 2H).

Beispiel 15A

3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (*R*-Enantiomer)



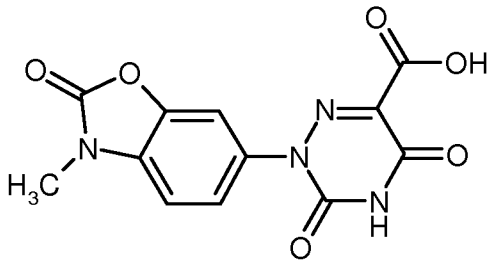
Analog zu Beispiel 8A wurden 60.0 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A mit 48.6 mg (0.24 mmol) (*1S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol (*S*-Enantiomer) umgesetzt. Man erhielt 35 mg (36% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min., ES neg. m/z = 528 $(M+HCOOH-H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.39 - 2.50 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 3.14 - 3.26 (m, 1H), 3.52 - 3.64 (m, 1H), 4.09 (dd, 2H), 4.53 (dd, 2H), 6.53 (dd, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.66 - 7.70 (m, 2H).

Beispiel 16A

2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure

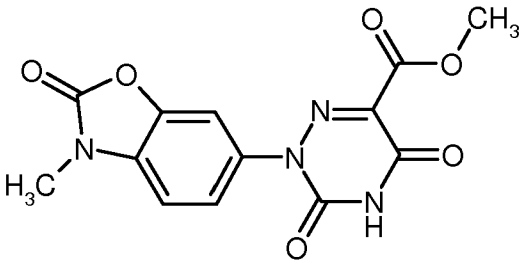


620 mg (2.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A wurden in 6 ml Eisessig und 3 ml konz. Salzsäure 2 Tage bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung mit 50 ml Wasser verdünnt und nach 10 min der entstandene Feststoff unter Absaugen abfiltriert. Das Produkt wurde im HV getrocknet. Man erhielt 502 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.38 (s, 3H), 7.32 - 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 12.55 (br. s, 1H), 13.70 (br. s, 1H).

Beispiel 17A

Methyl-2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat



550 µl (7.56 mmol) Thionylchlorid wurden zu einer Suspension von 460 mg (1.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A in 20 ml Methanol zugegeben und das Gemisch über Nacht auf Rückflusstemperatur erhitzt. Anschließend wurden alle flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit wenig Diethylether verrührt, unter

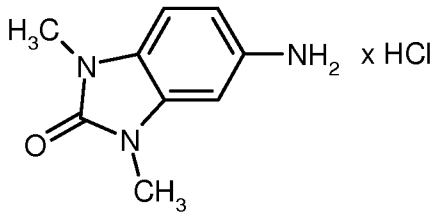
Absaugen abfiltriert und im HV getrocknet. Man erhielt 475 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.58$ min., m/z = 319 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.36 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 12.59 (s, 1H).

Beispiel 18A

5-Amino-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on Hydrochlorid



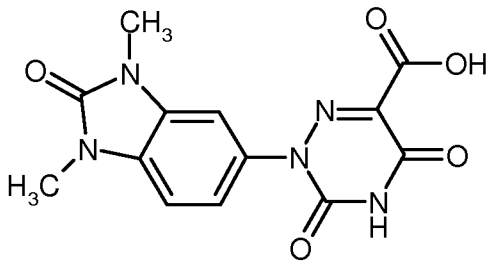
33.2 g (160 mmol) 1,3-Dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (Herstellung: siehe WO 2007/120339, Beispiel 2, Seite 33) wurden in 1790 ml Ethanol in Gegenwart von 8.8 g Palladium-Katalysator (10%-ig auf Aktivkohle mit 50% Wasser angefeuchtet) bei RT und unter Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Nach vollständiger Umsetzung nach 6 h wurde der Katalysator durch Filtration über Kieselgur entfernt. Das Filtrat wurde mit 45 ml einer Chlorwasserstoff-Lösung (4N in Dioxan) versetzt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde im HV weiter getrocknet. Man erhielt 31.8 g (91% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.18$ min; m/z = 178 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.06 - 7.15 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 10.29 (br.s, 3H).

Beispiel 19A

2-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure



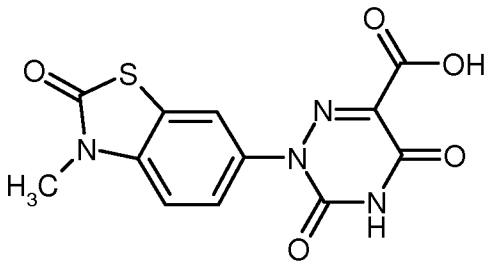
Eine Lösung von 3.65 g (23.4 mmol) Ethyl-(cyanacetyl)carbamat in 10 ml Ethanol wurde zu einer Lösung von 8.5 g (103 mmol) Natriumacetat in 25 ml Wasser zugegeben und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. In einem anderen Kolben wurden 5.00 g (23.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A in 10 ml Ethanol suspendiert. Nacheinander wurden 15 ml Wasser und 3 ml konz. Salzsäure zugegeben. Das Gemisch wurde auf 0°C gekühlt und langsam mit einer Lösung von 1.62 g (23.4 mmol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser versetzt, so dass die Temperatur nicht über 2 °C stieg. Am Ende der Zugabe wurde diese Lösung 30 min bei 0°C weitergerührt und anschließend in die vorher hergestellte Ethyl-(cyanacetyl)carbamat-Lösung eingerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wurde mit 80 ml 6N wässriger Salzsäure verdünnt und 10 min gerührt. Der Feststoff wurde unter Absaugen abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen, mit 200 ml 2-Propanol verrührt und erneut abfiltriert. Der Feststoff wurde in 100 ml Eisessig suspendiert und mit 2.9 g (35.1 mmol) Natriumacetat versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht auf Rückflusstemperatur erhitzt. Eine kleine Probe zeigte in LC-MS das Zwischenprodukt 2-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (Methode 1, R_t = 0.62 min; m/z = 299 $(M+H)^+$.). Das Gemisch wurde leicht abgekühlt (auf ca. 95°C), mit 19 ml konz. Salzsäure versetzt und wieder 3 Tage auf Rückfluss erhitzt, wobei die Reaktionskontrolle durch LC-MS erfolgte. Nach vollständiger Hydrolyse ließ man das Gemisch auf RT abkühlen und gab es anschließend in 1.5 l Eiswasser. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 4.10 g (54% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 6): R_t = 0.51 min; m/z = 318 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.37 (s, 3H), 7.16 - 7.27 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 12.54 (br. s, 1H), 13.67 (br. s, 1H). (Signal für eine Methylgruppe wahrscheinlich unter dem Wassersignal verdeckt).

Beispiel 20A

2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure

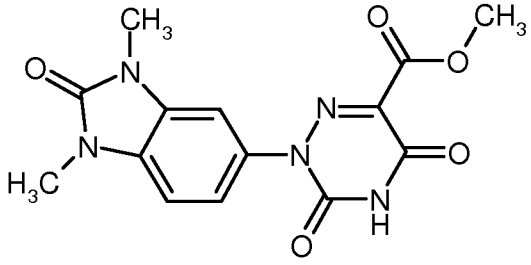


Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 19A aus 2.50 g (13.9 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (J. Het. Chem. 1992, 29 (5), 1069-1076, Beispiel 8b) und 2.17 g (13.9 mmol) Ethyl-(cyanacetyl)carbamat hergestellt. Ausbeute: 2.24 g (50% d.Th.).

MS (Methode 7): ESpos.: m/z = 321 $(M+H)^+$.

Beispiel 21A

Methyl-2-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat



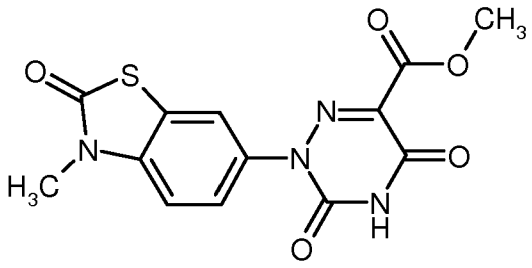
Analog zu Beispiel 17A wurden 1.86 g (5.86 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A in 75 ml Methanol mit 2.13 ml (29.1 mmol) Thionylchlorid umgesetzt. Man erhielt 2.0 g (94% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.54 min; m/z = 331 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.37 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 12.56 (s, 1H). (Signal für eine Methylgruppe wahrscheinlich unter dem Wassersignal verdeckt).

Beispiel 22A

Methyl-2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat



Analog zu Beispiel 17A wurden 2.24 g (6.99 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A in 89 ml Methanol mit 2.55 ml (34.9 mmol) Thionylchlorid umgesetzt. Man erhielt 2.10 g (75% d. Th., Reinheit 83%) der Titelverbindung.

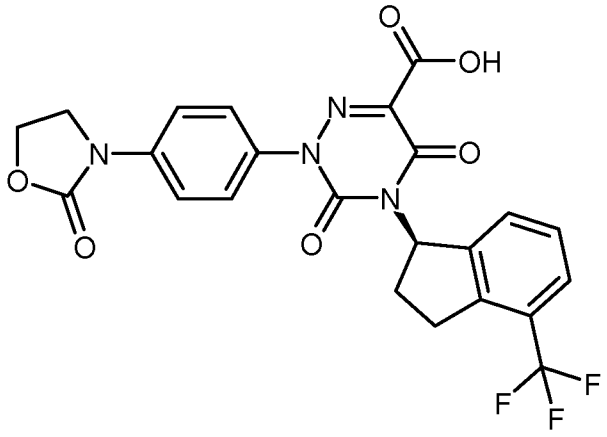
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.69 min; m/z = 335 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.44 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 12.60 (br. s, 1H).

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (*R*-Enantiomer)



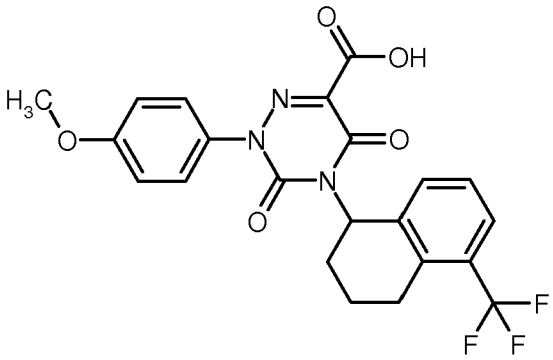
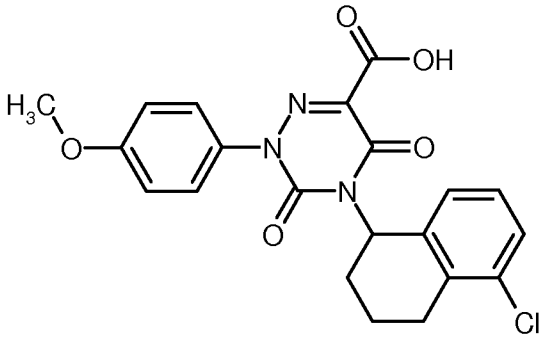
32 mg (66 µmol) der Verbindung aus Beispiel 15A wurden in 2 ml Eisessig und 1 ml konz. Salzsäure 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das gesamte Reaktionsgemisch durch präparative HPLC (Methode 5) getrennt. Man erhielt 22 mg (66% d.Th.) der Titelverbindung.

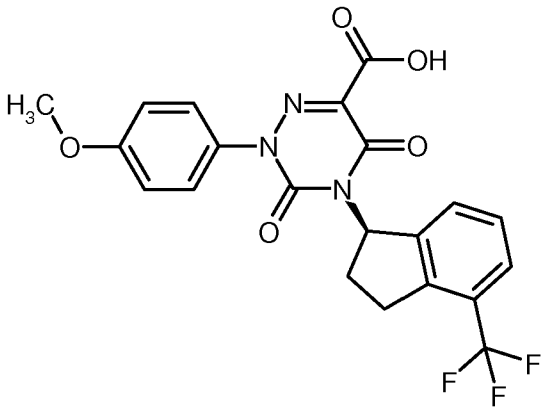
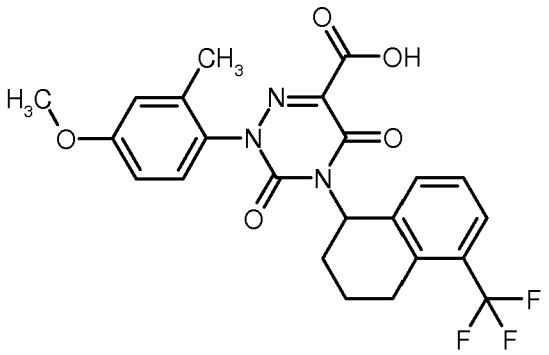
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.94 min; m/z = 503 $(M+H)^+$.

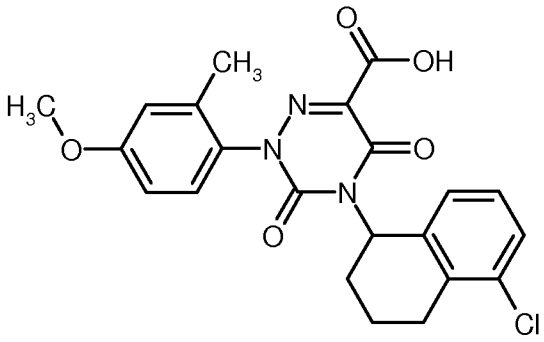
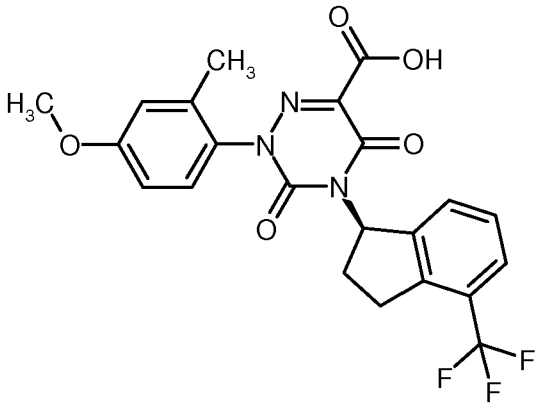
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.43 - 2.55 (m, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 3.16 - 3.30 (m, 1H), 3.53 - 3.66 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 2H), 4.49 - 4.57 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.61 (m, 3H), 7.68 (d, 2H).

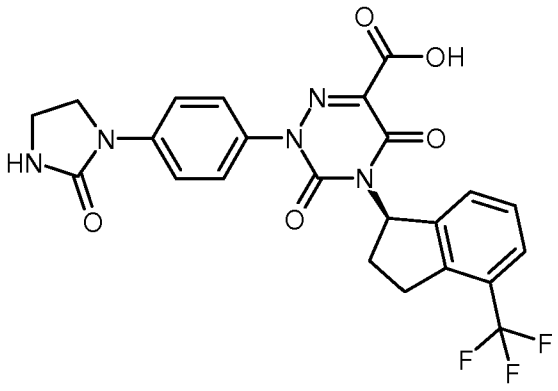
Folgende Verbindungen in der Tabelle 1 (Beispiele 2 bis 8) wurden analog zu Beispiel 1 aus den entsprechenden Vorstufen hergestellt, wobei die Reaktionsdauer durch Reaktionskontrolle mittels HPLC oder LC-MS bestimmt worden ist. Alle in der Tabelle 1 angegebene LC-MS-Daten sind nach Methode 1 gemessen worden.

Tabelle 1:

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
2	2-(4-Methoxyphenyl)-3,5-dioxo-4-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (Racemat)  (71% d.Th.)	Bsp. 8A	LC-MS: R_t = 1.10 min., m/z = 462 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.76 - 1.90 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 2.34 - 2.49 (m, 1H), 2.90 - 3.03 (m, 1H), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.25 - 6.35 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H, teilweise unter dem Chloroform-Signal), 7.41 (br. d, 2H), 7.53 - 7.58 (m, 1H).
3	4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (Racemat)  (61% d.Th.)	Bsp. 9A	LC-MS: R_t = 1.08 min, ES neg. m/z = 426 $(M-H)^-$ ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.75 - 1.90 (m, 1H), 2.11 - 2.28 (m, 2H), 2.36 - 2.50 (m, 1H), 2.70 - 2.83 (m, 1H), 3.08 (br. d, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.20 - 6.30 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.96 (br. d, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.28 (d, 1H, teilweise unter dem Chloroform-Signal), 7.41 (br. d, 2H).

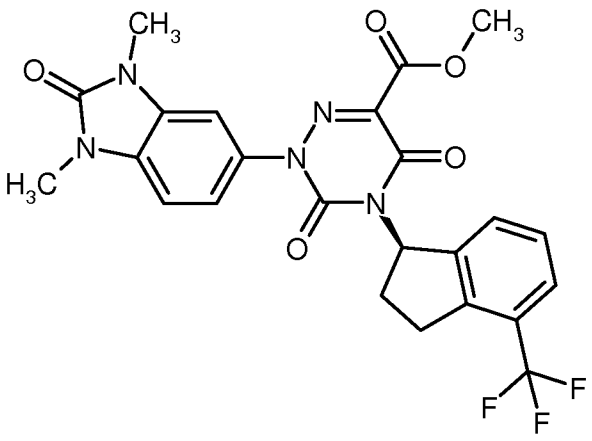
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
4	2-(4-Methoxyphenyl)-3,5-dioxo-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (*R*-Enantiomer)  (60% d.Th.)	**Bsp. 10A**	LC-MS: R_t = 1.06 min., m/z = 448 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 2.43 - 2.55 (m, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 3.17 - 3.29 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.61 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.54 - 7.61 (m, 1H).
5	2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-4-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (Racemat)  (61% d.Th.)	**Bsp. 11A**	LC-MS: R_t = 1.14 min., m/z = 476 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.08 (br. s., 3H), 2.15 - 2.28 (m, 2H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 3.06 - 3.18 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.25 - 6.34 (m, 1H), 6.76 - 6.84 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.54 (d, 1H).

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
6	4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (Racemat)  (98% d.Th.)	Bsp. 12A	LC-MS: R_t = 1.11 min., m/z = 442 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.73 - 1.89 (m, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 2.14 - 2.25 (m, 2H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 2.68 - 2.81 (m, 1H), 3.06 (br. d, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.24 (dd, 1H), 6.74 - 6.86 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H, teilweise unter dem $CHCl_3$-Signal).
7	2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dioxo-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (*R*-Enantiomer)  (70% d.Th.)	13A	LC-MS: R_t = 1.06 min., m/z = 462 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 2.10 (br. s, 3H), 2.42 - 2.54 (m, 1H), 2.65 - 2.77 (m, 1H), 3.16 - 3.29 (m, 1H), 3.52 - 3.64 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.60 (dd, 1H), 6.77 - 6.84 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.56 (d, 1H).

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
8	3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (*R*-Enantiomer)  (41% d.Th.)	**14A**	LC-MS: R_t = 0.91 min., m/z = 502 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 2.44 - 2.55 (m, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 3.16 - 3.30 (m, 1H), 3.53 - 3.67 (m, 3H), 3.96 (dd, 2H), 4.90 (br. s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.67 (d, 2H).

Beispiel 9

Methyl-2-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3,5-dioxo-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat (*R*-Enantiomer)



100 mg (302 µmol) der Verbindung aus Beispiel 21A sowie 79.3 mg (392 µmol) (*1S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol und 261.3 mg (1 mmol) Triphenylphosphin wurden in 3 ml THF und

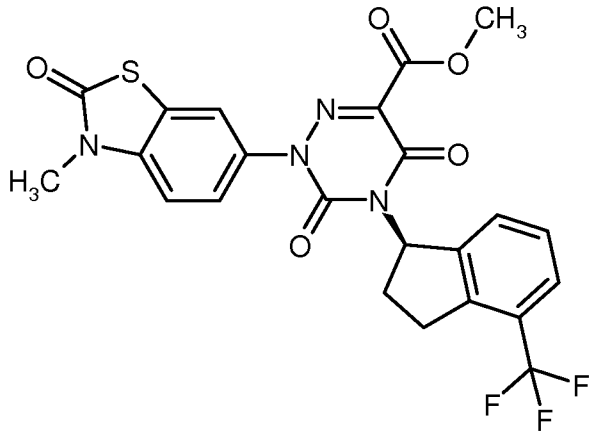
3 ml DMF vorgelegt. 89 µl (453 µmol) DIAD wurden tropfenweise zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die gesamte Reaktionsmischung durch präparative HPLC (Methode 5) getrennt Man erhielt 85 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.07 min., m/z = 516 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.36 - 2.51 (m, 1H), 2.57 - 2.72 (m, 1H), 3.11 - 3.24 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.55 (dd, 1H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.54 (d, 1H).

Beispiel 10

Methyl-2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3,5-dioxo-4-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat (*R*-Enantiomer)



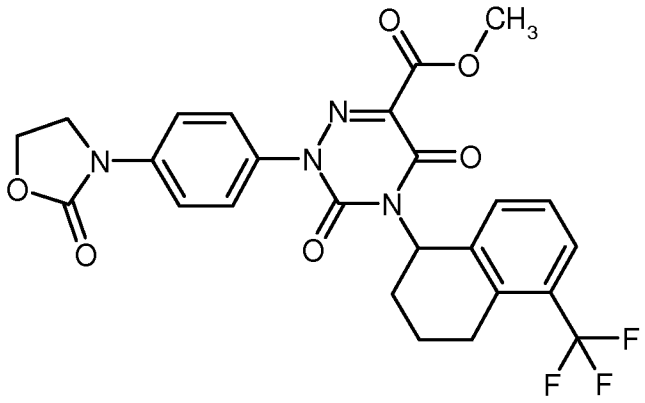
Analog zu Beispiel 9 wurden 100 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A mit 156 mg (598 µmol) Triphenylphosphin, 106 µl (538 µmol) DIAD und 66.5 mg (0.33 mmol) (*1S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol (*S*-Enantiomer) umgesetzt. Man erhielt 50 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min., m/z = 519 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 2.38 - 2.50 (m, 1H), 2.58 - 2.71 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.43 - 3.58 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.54 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 (d, 1H).

Beispiel 11

Methyl-3,5-dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat (Racemat)



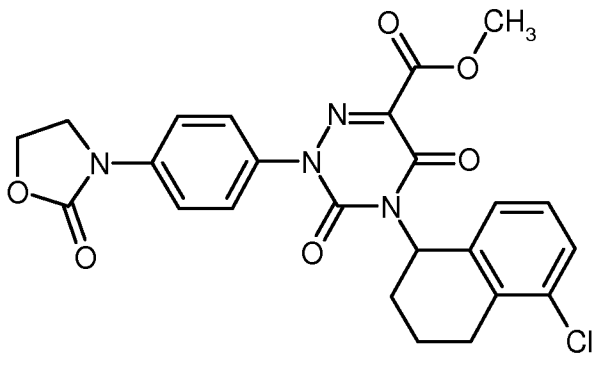
150 mg (451 µmol) der Verbindung aus Beispiel 7A sowie 117.1 mg (542 µmol) 5-(Trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (Racemat) und 201.3 mg (767 µmmol) Triphenylphosphin wurden in 3.1 ml THF und 6.2 ml DMF gelöst. 142 µl (722 µmol) DIAD wurden tropfenweise zugegeben und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die gesamte Reaktionsmischung durch präparative HPLC (Methode 5) getrennt. Man erhielt 102 mg (43% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.15 min., m/z = 531 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.73 - 1.88 (m, 1H), 2.11 - 2.23 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.88 - 3.00 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.03 - 4.09 (m, 2H), 4.45 - 4.52 (m, 2H), 6.18 - 6.27 (m, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 3H), 7.66 (d, 2H).

Beispiel 12

Methyl-4-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-3,5-dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat (Racemat)



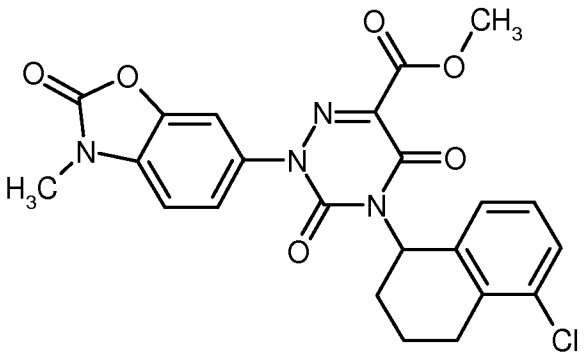
Analog zu Beispiel 11 wurden 150 mg (0.45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A unter Mitsunobu Bedingungen mit 90.9 mg (0.54 mmol) 5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol umgesetzt. Man erhielt 140 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.13 min., m/z = 497 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.72 - 1.88 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 3H), 2.33 - 2.46 (m, 1H), 2.68 - 2.80 (m, 1H), 2.99 - 3.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.03 - 4.09 (m, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.12 - 6.23 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.66 (d, 2H).

Beispiel 13

Methyl-4-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat (Racemat)



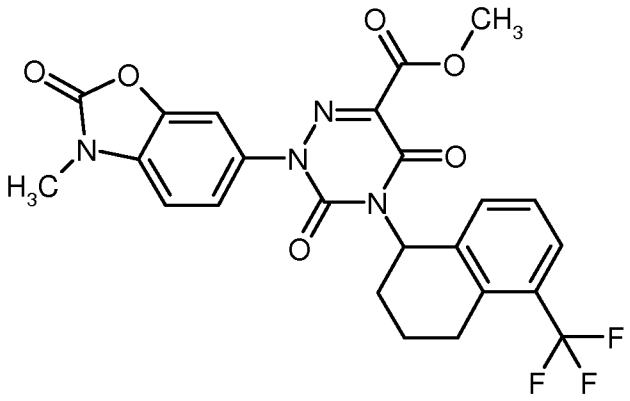
Analog zu Beispiel 11 wurden 150 mg (0.47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A, 210 mg (801 µmol) Triphenylphosphin und 148 µl (754 µmol) DIAD mit 103.3 mg (570 µmol) 5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (Racemat) umgesetzt. Man erhielt 140 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.14 min., m/z = 483 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.73 - 1.88 (m, 1H), 2.06 - 2.22 (m, 1H), 2.31 - 2.45 (m, 1H), 2.67 - 2.79 (m, 1H), 3.04 (br. d, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.11 - 6.23 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.01 - 7.12 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 2H).

Beispiel 14

Methyl-2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3,5-dioxo-4-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxylat (Racemat)



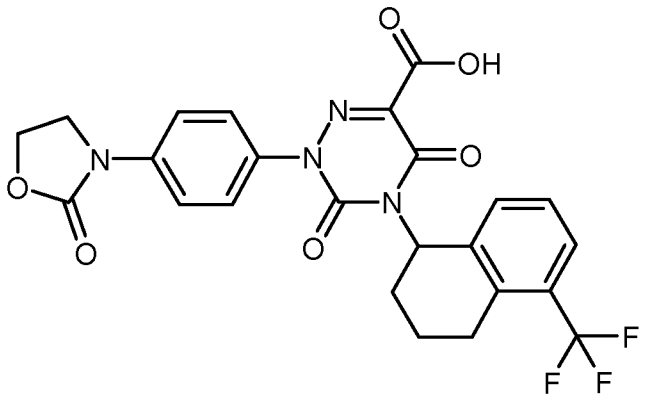
Analog zu Beispiel 11 wurden 150 mg (0.47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A, 210 mg (801 µmol) Triphenylphosphin und 148 µl (754 µmol) DIAD mit 122.3 mg (570 µmol) 5-(Trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (Racemat) umgesetzt. Man erhielt 135 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min., m/z = 517 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.73 - 1.88 (m, 1H), 2.12 - 2.23 (m, 2H), 2.30 - 2.44 (m, 1H), 2.87 - 2.99 (m, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.18 - 6.27 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (d, 1H).

Beispiel 15

3,5-Dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (Racemat)



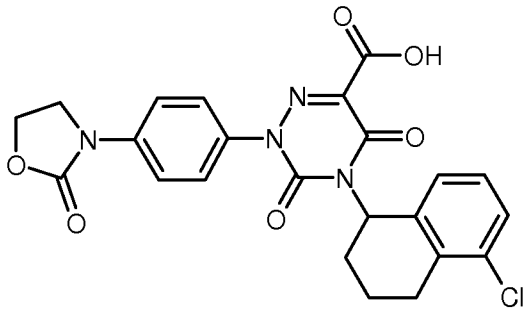
90 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 wurden in 3 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 2h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 2.5 ml DMSO und 2.5 ml Acetonitril verdünnt und direkt durch präparative HPLC (Methode 5) getrennt. Man erhielt 59 mg (67% d. Th.) der Titelverbindung.

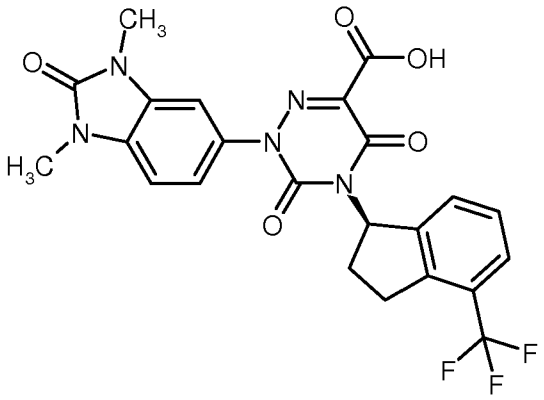
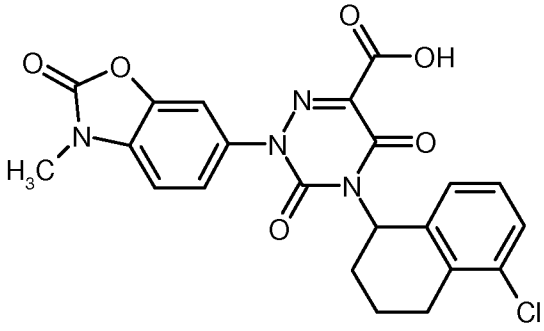
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min., m/z = 517 $(M+H)^+$.

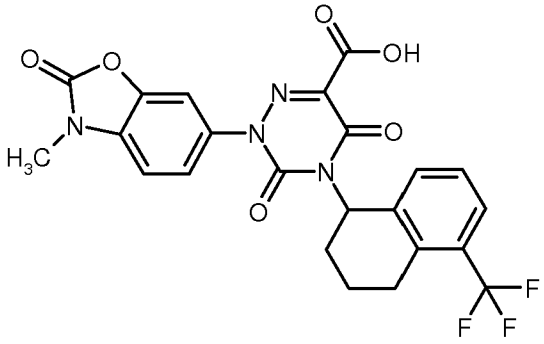
^{1}H-NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 2.33 - 2.44 (m, 1H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 3.13 (d, 1H), 4.03 - 4.11 (m, 2H), 4.49 (dd, 2H), 6.25 - 6.34 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 3H), 7.69 (d, 2H), 11.93 (br.s, 1H).

Folgende Verbindungen in der Tabelle 2 (Beispiele **16** bis **19**) wurden analog zu Beispiel 1 aus den entsprechenden Vorstufen unter sauren Hydrolysebedingungen hergestellt:

Tabelle 2: (Alle LC-MS-Daten sind nach Methode 1 gemessen worden).

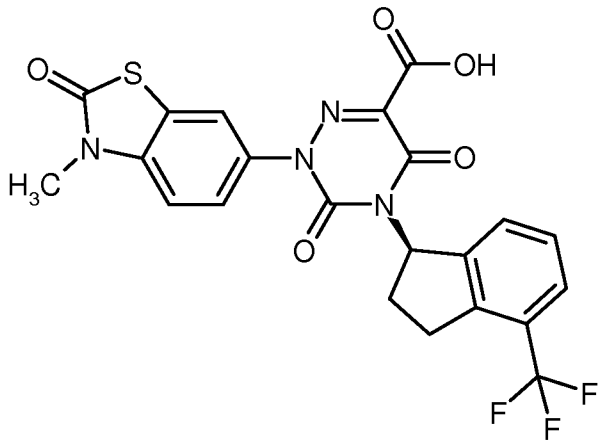
Beispiel	**IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)**	**Vorstufe**	**Analytische Daten**
16	4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-3,5-dioxo-2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (Racemat)  (65% d.Th.)	**Bsp. 12**	LC-MS: R_t = 0.99 min., m/z = 483 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 3.07 (br. d, 1H), 4.03 - 4.11 (m, 2H), 4.49 (dd, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.55 (br. d, 2H), 7.69 (d, 2H), 12.0 (br.s,1H).
17	2-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3,5-dioxo-4-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (*R*-Enantiomer)	**Bsp. 9**	LC-MS: R_t = 0.92 min., m/z = 502 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 2.43 - 2.54 (m, 1H), 2.65 - 2.77 (m, 1H), 3.16 - 3.28 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.58 (d, 1H).

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
	 (69% d.Th.)		
18	4-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (Racemat)  (80% d.Th.)	**Bsp.13**	LC-MS: R_t = 2.29 min., m/z = 469 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 2H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 3.07 (br. d, 1H), 3.42 (s, 3H), 6.25 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 12.00 (br.s, 1H).

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
19	2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3,5-dioxo-4-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (Racemat)  (64% d.Th.)	**Bsp.14**	LC-MS: R_t = 1.02 min., m/z = 503 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 1H), 2.32 - 2.44 (m, 1H), 2.89 - 3.00 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.41 (s, 1H), 6.25 - 6.33 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 7.56 (d, 1H).

Beispiel 20

2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3,5-dioxo-4-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonsäure (*R*-Enantiomer)



95 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10 wurden in 1.9 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 50 ml Wasser verdünnt und 5 min kräftig gerührt. Der entstandene Feststoff wurde unter Absaugen abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 58 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min., m/z = 505 $(M+H)^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.33 - 2.44 (m, 1H), 2.57 - 2.69 (m, 1H), 3.09 - 3.20 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.46 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.56 (d, 1H).

5

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in den nachstehend beschriebenen Assays gezeigt werden:

Abkürzungen:

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH_2	1-[N-(3-Aminobenzoyl)histidylprolylphenylalanylhistidylleucyl-N^6-(2,4-dinitrophenyl)lysin
AMC	7-Amido-4-methylcumarin
BNP	brain natriuretic peptide
BSA	bovine serum albumin
CHAPS	3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propansulfonat
HEPES	*N*-(2-Hydroxyethyl)piperazin-*N'*-2-ethansulfonsäure
IC	Inhibitionskonzentration
MeOSuc	Methoxysuccinyl
NADP	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
PBS	Phosphat-gepufferte Kochsalz-Lösung
PEG	Polyethylenglykol
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
w/v	Gewicht zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

B-1. Enzymatischer Chymase-Assay

Als Enzymquelle wird rekombinante humane Chymase (exprimiert in HEK293 Zellen) oder Chymase aufgereinigt aus Hamsterzungen benutzt. Als Substrat für Chymase wird Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH_2 benutzt. Für den Assay werden 1 µl einer 50-fach konzentrierten Lösung von Testsubstanz in DMSO, 24 µl Enzymlösung (Verdünnung 1:80.000 human oder 1:4.000 Hamster) und 25 µl Substratlösung (finale Konzentration 10 µM) in Assaypuffer (Tris 50 mM (pH 7.5), Natriumchlorid 150 mM, BSA 0.10%, Chaps 0.10%, Glutathion 1 mM, EDTA 1 mM) in einer weißen 384-Loch Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) zusammengegeben. Die Reaktion wird 60 min bei 32 Grad inkubiert und die Fluoreszenz-Emission bei 465 nm nach Anregung mit 340 nm wird in einem Fluoreszenz-Reader z.B. Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Schweiz) gemessen.

Eine Testverbindung wird auf der gleichen Mikrotiterplatte in 10 verschiedenen Konzentrationen von 30 µM bis 1 nM in Doppelbestimmung getestet. Die Daten werden normalisiert

(Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0% Inhibition, alle Assaykomponenten ohne Enzym = 100% Inhibition) und IC_{50}-Werte mit einer hauseigenen Software kalkuliert. Verbindungen im Sinne der Erfindung, die in diesem Assay getestet wurden, hemmten die Chymaseaktivität mit einem IC_{50}-Wert kleiner 10 µM.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen repräsentative IC_{50}-Werte sind in der folgenden Tabelle 3 wiedergegeben:

Beispiel Nr.:	Hamster Chymase IC_{50} [µM]
1	0.12
2	0.4
3	2.3
4	0.82
5	0.5
6	2.3
7	0.43
8	0.24
9	0.0065
10	0.018
11	0.21

Beispiel Nr.:	Hamster Chymase IC_{50} [µM]
12	0.52
13	0.12
14	0.031
15	0.041
16	0.19
17	0.0054
18	0.064
19	0.0043
20	0.0056

B-2. <u>Kontraktionsmessung an isolierten Aortenringen vom Hamster</u>

Männliche Syrische Hamster (120-150 g) wurden mit Kohlendioxid euthanisiert. Die Aorta wurde präpariert und in eiskalten Krebs-Henseleit-Puffer gelegt. (Zusammensetzung in mmol/l: Natriumchlorid 112, Kaliumchlorid 5.9, Calciumchlorid 2.0, Magnesiumchlorid 1.2, Natriumdihydrogenphosphat 1.2, Natriumhydrogencarbonat 25, Glucose 11.5). Die Aorta wurde in 2 mm lange Ringe geschnitten, in ein Organbad gefüllt mit 5 mL Krebs-Henseleit Puffer übertragen und an einen Myographen (DMT, Dänemark) angeschlossen. Der Puffer wurde auf 37°C gewärmt und mit 95% Sauerstoff, 5% Kohlendioxid begast. Um die isometrische Muskelkontraktion zu messen, wurden die Aortenringe zwischen zwei Haken montiert. Einer der Haken war mit einem Druckaufnehmer verbunden. Der zweite Haken war beweglich und erlaubte eine präzise Einstellung der Vorlast nach einem von Mulvany und Halpern beschriebenen Protokoll (Circulation Research 1977; 41:19-26).

Vor jedem Experiment wurde die Ansprechbarkeit des Präparates durch Zugabe von kaliumhaltiger Krebs-Henseleit-Lösung (50 mmol/l KCl) überprüft. Mit einem künstlichen Peptid Angiotensin 1-18 wurde eine Kontraktion der Aortenringe induziert. Das Angiotensin 1-18 wird unabhängig von ACE zu Angiotensin II umgewandelt. Anschließend wurden die Aortenringe mit der Testsubstanz 20 Min inkubiert und die Kontraktionsmessung wiederholt. Die Chymase-Inhibition wird als Reduktion der von Angiotensin 1-18 induzierten Kontraktion dargestellt.

B-3. Isoprenalin-induziertes Herzfibrosemodell im Hamster

Für die Versuche wurden männliche Syrische Hamster mit einem Körpergewicht von 130-160 g verwendet. Herzhypertrophie und Herzfibrose wurden durch eine tägliche subkutane Injektion von 20 mg/kg Isoprenalin über 7 Tage induziert. Die Testsubstanz wurde den Tieren oral 2 Stunden vor der Injektion des Isoprenalins appliziert. Kontrollgruppen wurden entsprechend mit Lösungsmitteln subkutan und oral behandelt. Am Ende des Versuches wurden die Herzen entnommen, gewogen und fixiert. Das fibrotische Gewebe wurde auf den histologischen Schnitten aus den Herzen mit Hilfe der Siriusrot-Färbung markiert. Anschließend wurde die fibrotische Fläche planimetrisch bestimmt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 mL orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

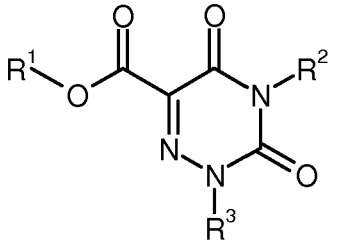
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Natriumchlorid-Lösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)

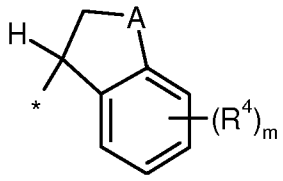


(I),

in welcher

R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

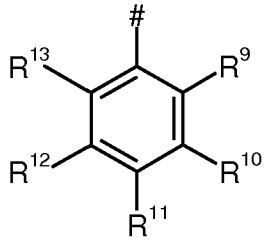
A für $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$** oder Sauerstoff steht,

worin ** für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^3 für



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^{11} für (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy oder $-N(R^{14}R^{15})$ steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl bis zu dreifach mit Halogen substituiert sein kann,

worin (C_1-C_4)-Alkoxy mit einem Substituenten Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl oder Di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,

worin

R^{14} für (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl oder (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl mit Hydroxy oder (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

R^{15} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

oder

R^{11} für 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, Amino und (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

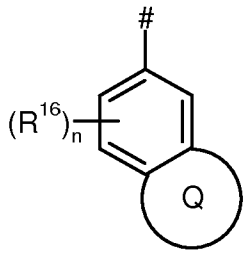
worin 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy, Amino und (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

R^{12} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^{13} für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

oder

R^3 für



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

der Ring Q für 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trideuteromethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl substituiert sein können,

worin (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

und

worin zwei an ein Kohlenstoffatom von 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl gebundene (C_1-C_6)-Alkyl-Reste

zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden können,

R^{16} für Halogen, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl oder $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy steht,

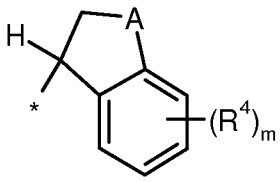
n für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

R^1 für Wasserstoff oder $(C_1$-$C_4)$-Alkyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

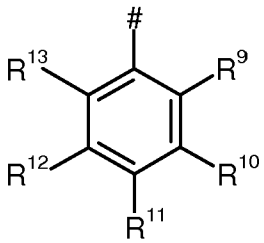
* für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

A für $–CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R^3 für



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

R^{11} für (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy oder -N($R^{14}R^{15}$) steht,

worin

R^{14} für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^{15} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

oder

R^{11} für 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

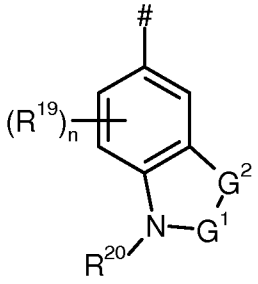
worin 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

G^1 für C=O oder SO_2 steht,

G^2 für $CR^{21A}R^{21B}$, NR^{22}, O oder S steht,

worin

R^{21A} für Wasserstoff, Fluor, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{21B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{21A} und R^{21B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

R^{22} für Wasserstoff, $(C_1$-$C_6)$-Alkyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl steht,

R^{19} für Fluor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0 oder 1 steht,

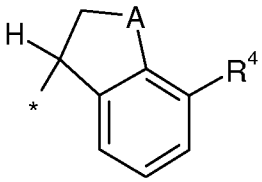
R^{20} für Wasserstoff, $(C_1$-$C_6)$-Alkyl oder $(C_3$-$C_6)$-Cycloalkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



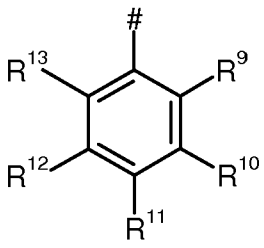
steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

A für $–CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ steht,

R^4 für Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^3 für



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

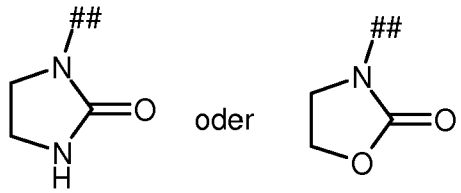
R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methoxy oder Ethoxy steht,

oder

R^{11} für eine Gruppe der Formel



(d-1) (e-1)

steht, worin

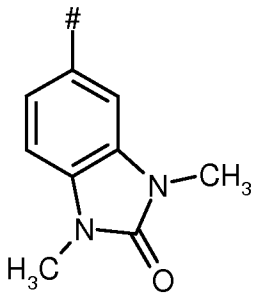
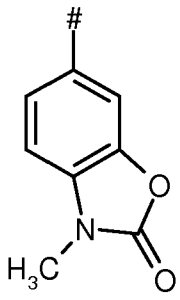
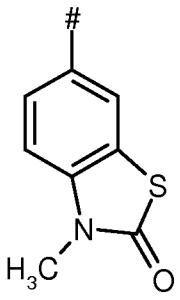
für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



oder


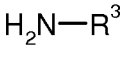
steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Triazindion-Stickstoffatom steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

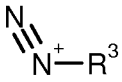
[A] eine Verbindung der Formel (II)


(II),

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

in einem inerten Lösungsmittel mit Natriumnitrit und einer geeigneten Säure zu einer Verbindung der Formel (II-1)

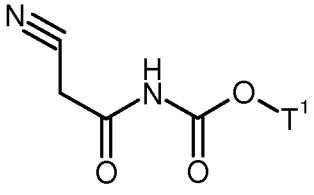

(II-1),

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

diazotiert,

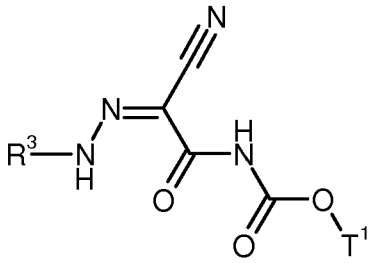
und das Diazoniumsalz gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (III)


(III),

in welcher

T^1 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

zu einer Verbindung der Formel (IV)

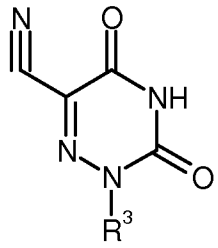


(IV),

in welcher

R^3 und T^1 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese anschließend in einem inerten Lösungsmittel, gegebenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base in eine Verbindung der Formel (V)

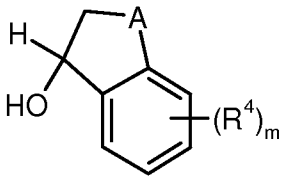


(V),

in welcher

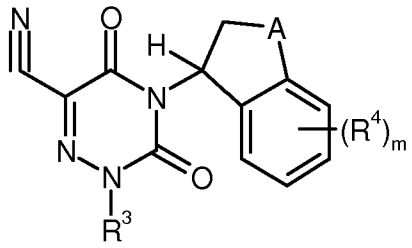
R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt, anschließend unter Mitsunobu-Bedingungen mit einem Aktivierungsreagenz, z.B. Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), sowie einem Phosphinreagenz, z.B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (VI)



(VI),

zu einer Verbindung der Formel (VII)

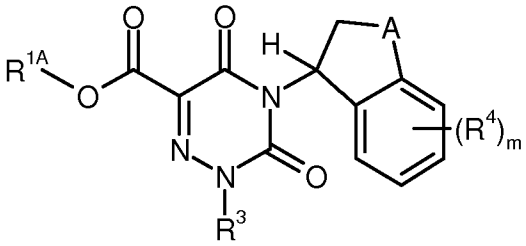


(VII),

in welcher

A, m, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (I-1)



(I-1),

in welcher

A, m, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

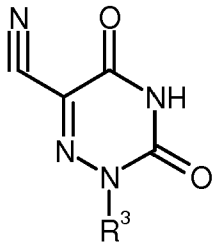
und

R^{1A} für Wasserstoff steht,

hydrolisiert,

oder

[B] eine Verbindung der Formel (V)

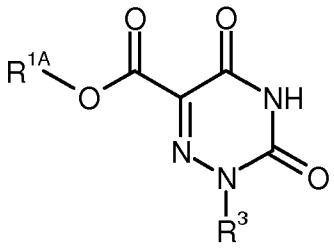


(V),

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII),

in welcher

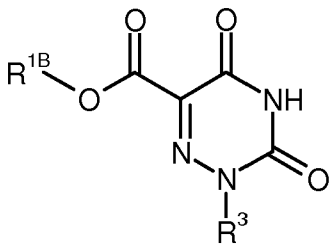
R^{1A} für Wasserstoff steht,

und

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

hydrolysiert,

anschließend die Säurefunktion verestert zu einer Verbindung der Formel (IX)



(IX),

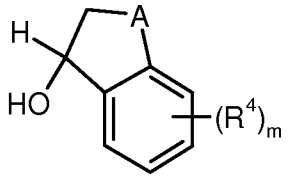
in welcher

R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

und

R^{1B} für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

und diese anschließend analog zu Verfahren [A] unter Mitsunobu-Bedingungen mit einem Aktivierungsreagenz, z.B. Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), sowie einem Phosphinreagenz, z.B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (VI)

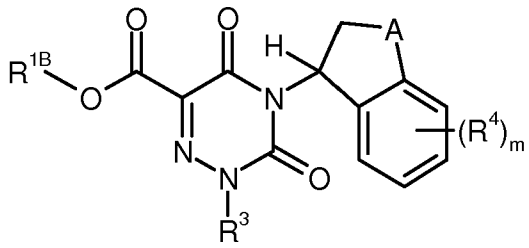


(VI),

in welcher

A, m, und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in eine Verbindung der Formel (I-2)



(I-2),

in welcher

A, m, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

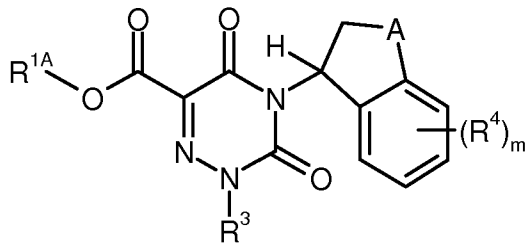
und

R^{1B} für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

überführt,

oder

[C] eine Verbindung der FormeI (I-2) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (I-1)



(I-1),

in welcher A, m, R^3 und R^4 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

und

R^{1A} für Wasserstoff steht,

hydrolisiert,

gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/ oder die Verbindungen der Formeln (I-1) und (I-2) gegebenenfalls mit den entsprechenden (*i*) Lösungsmitteln und/oder (*ii*) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.

7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren, Diuretika, Kinase-Inhibitoren, Matrixmetalloprotease-Inhibitoren, Stimulatoren und Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase und Phosphodiesterase-Inhibitoren.

10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.

11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/073799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/04 A61K31/53 C07D403/10 C07D405/10 C07D417/04
C07D253/075
ADD.
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)
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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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 2010/088195 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GUO XIN [US]; MAN CHUK CHUI [US]; TAKAH) 5 August 2010 (2010-08-05) the whole document	1-11
A	JP 2003 342265 A (SENJU PHARMA CO) 3 December 2003 (2003-12-03) the whole document compound 7	1-11
X,P	WO 2013/167495 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 14 November 2013 (2013-11-14) claims 1-11	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"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

"Y" 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 November 2014	09/12/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/073799

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010088195 A1	05-08-2010	EP 2391624 A1	07-12-2011
		JP 5587914 B2	10-09-2014
		JP 2012516335 A	19-07-2012
		US 2012108597 A1	03-05-2012
		WO 2010088195 A1	05-08-2010
JP 2003342265 A	03-12-2003	NONE	
WO 2013167495 A1	14-11-2013	TW 201406744 A	16-02-2014
		UY 34797 A	29-11-2013
		WO 2013167495 A1	14-11-2013

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/073799

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D403/04 A61K31/53 C07D403/10 C07D405/10 C07D417/04
C07D253/075
ADD.
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2010/088195 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GUO XIN [US]; MAN CHUK CHUI [US]; TAKAH) 5. August 2010 (2010-08-05) das ganze Dokument	1-11
A	JP 2003 342265 A (SENJU PHARMA CO) 3. Dezember 2003 (2003-12-03) das ganze Dokument Verbindung 7	1-11
X,P	WO 2013/167495 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 14. November 2013 (2013-11-14) Ansprüche 1-11	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ 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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 Benutzung, 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. November 2014	09/12/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/073799

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2010088195 A1	05-08-2010	EP 2391624 A1	07-12-2011
		JP 5587914 B2	10-09-2014
		JP 2012516335 A	19-07-2012
		US 2012108597 A1	03-05-2012
		WO 2010088195 A1	05-08-2010
JP 2003342265 A	03-12-2003	KEINE	
WO 2013167495 A1	14-11-2013	TW 201406744 A	16-02-2014
		UY 34797 A	29-11-2013
		WO 2013167495 A1	14-11-2013

(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105899500 A
(43)申请公布日 2016.08.24

(21)申请号 201480072708.6

(22)申请日 2014.11.05

(30)优先权数据
13192182.7 2013.11.08 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.07.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/073799 2014.11.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/067650 DE 2015.05.14

(71)申请人 拜耳医药股份有限公司
地址 德国柏林

(72)发明人 C·菲尔斯特纳 J·埃克斯达夫
A·斯特劳布 H·迈耶
H·蒂内尔 K·齐默尔曼
D·祖博夫 J·舍姆伯杰

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张广育 姜建成

(51)Int.Cl.
C07D 403/04(2006.01)
A61K 31/53(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 405/10(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
C07D 253/075(2006.01)

权利要求书9页 说明书50页

(54)发明名称

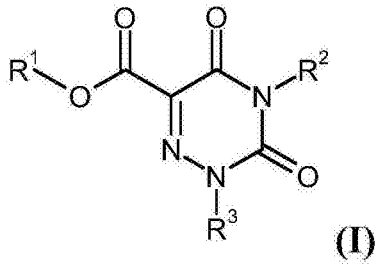
取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮及其作为类糜蛋白酶抑制剂的用途

(57)摘要

本发明涉及新的取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮衍生物、其制备方法、其单独或组合用于治疗和/或预防疾病的用途,以及其用于制备用于治疗和/或预防疾病的药物的用途。

CN 105899500 A

1.一种式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,

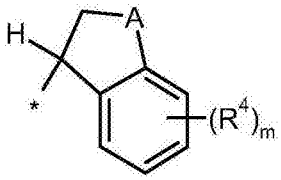


(I)

其中

R^1表示氢或(C_1-C_4)-烷基,

R^2表示下式的基团



其中

*表示与三嗪二酮氮原子连接的点,

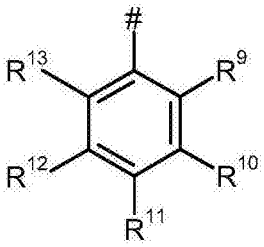
A表示$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-O-CH_2-$**或氧,

其中**表示与苯环连接的点,

m表示数字0、1或2,

R^4表示氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C_1-C_4)-烷氧基,

R^3表示



其中

#表示与三嗪二酮氮原子连接的点,

R^9表示氢,

R^{10}表示氢、卤素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基,

R^{11}表示(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)-烷氧基或$-N(R^{14}R^{15})$,

其中(C_1-C_4)-烷基可至多被卤素三取代,

其中(C_1-C_4)-烷氧基可以被选自以下的取代基取代:

羟基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、氨基、单-(C_1-C_4)-烷基氨基、二-(C_1-C_4)-烷基氨基、氨基羰基、单-(C_1-C_4)-烷基氨基羰基及二-(C_1-C_4)-烷基氨基羰基,

其中

R^{14}表示(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基或(C_1-C_4)-烷基氨基羰基,

其中(C_1-C_4)-烷基氨基羰基可被羟基或(C_1-C_4)-烷氧基取代,

R^{15}表示氢或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{11}表示4至7元杂环基或5至6元杂芳基，

其中4至7元杂环基可被1至3个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自卤素、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、羟基、氧代基、氨基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

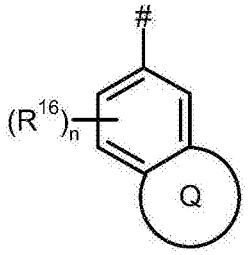
其中5至6元杂芳基可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自卤素、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、羟基、氨基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

R^{12}表示氢、卤素、氰基、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基，

R^{13}表示氢、卤素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基，

或

R^3表示



其中

#表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

环Q表示5至7元杂环基或5或6元杂芳基，

其中5至7元杂环基和5或6元杂芳基可被1至4个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_7)-环烷基、氧代、羟基、(C_1-C_4)-烷基羰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、氨基羰基及(C_1-C_4)-烷基磺酰基，

其中(C_1-C_6)-烷基和(C_3-C_7)-环烷基本身可被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、三氟甲基、(C_3-C_7)-环烷基、羟基、(C_1-C_4)-烷氧基及4至7元杂环基，

并且

其中连接至5至7元杂环基的碳原子上的两个(C_1-C_6)-烷基与它们所连接的碳原子一起可形成3至6元碳环，

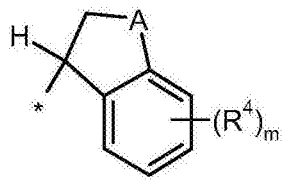
R^{16}表示卤素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基，

n表示数字0、1、2或3。

2.根据权利要求1所述的式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

R^1表示氢或(C_1-C_4)-烷基，

R^2表示下式的基团



其中

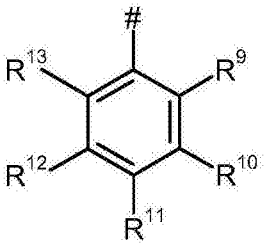
＊表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

A表示-CH_2-或-CH_2-CH_2-，

m表示数字0、1或2，

R^4表示氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R^3表示



其中

#表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

R^9表示氢，

R^{10}表示氢、卤素或(C_1-C_4)-烷氧基，

R^{11}表示(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基或-N($R^{14}R^{15}$)，

其中

R^{14}表示(C_1-C_4)-烷基，

R^{15}表示氢或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{11}表示5或6元杂环基，

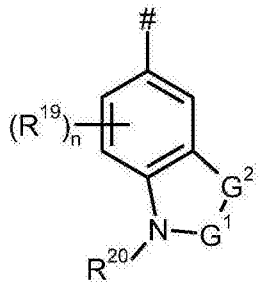
其中5或6元杂环基可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基及氧代，

R^{12}表示氢，

R^{13}表示氢或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^3表示下式的基团



其中

#表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

G^1表示C=O或SO_2，

G^2表示$CR^{21A}R^{21B}$、NR^{22}、O或S，

其中

R^{21A}表示氢、氟、(C_1-C_4)-烷基或羟基，

R^{21B}表示氢、氟、氯、(C_1-C_4)-烷基或三氟甲基，

或

R^{21A}和R^{21B}与它们所连接的碳原子一起形成3至6元碳环，

R^{22}表示氢、(C_1-C_6)-烷基或(C_3-C_7)-环烷基，

R^{19}表示氟或甲基，

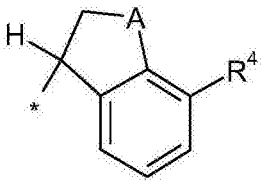
n表示数字0或1，

R^{20}表示氢、(C_1-C_6)-烷基或(C_3-C_6)-环烷基。

3.根据权利要求1或2所述的式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

R^1表示氢、甲基或乙基，

R^2表示下式的基团



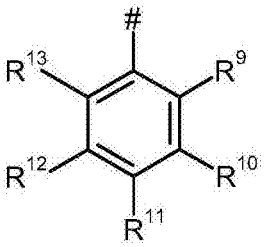
其中

*表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

A表示$-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-$，

R^4表示氯或三氟甲基，

R^3表示



其中

#表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

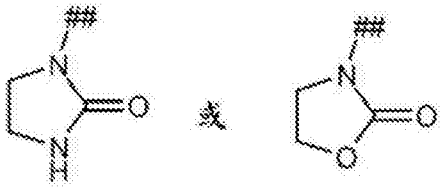
R^9表示氢，

R^{10}表示氢，

R^{11}表示甲氧基或乙氧基，

或者

R^{11}表示下式的基团



(d-1) (e-1)

其中

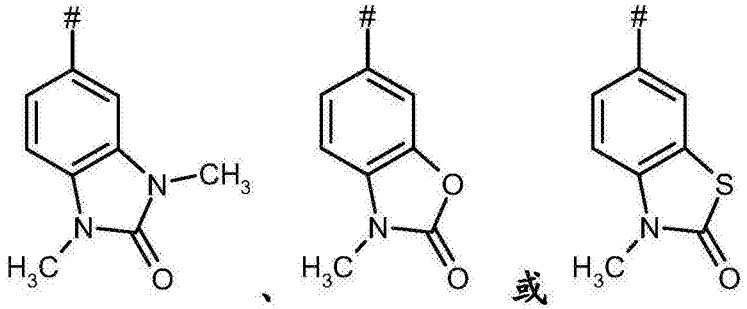
##表示与苯环连接的点，

R^{12}表示氢，

R^{13}表示氢或甲基，

或者

R^3表示下式的基团



其中

#表示与三嗪二酮氮原子连接的点。

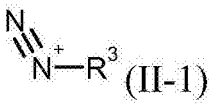
4.一种制备式(I)的化合物的方法，其中

[A]使用亚硝酸钠和合适的酸，将式(II)的化合物在惰性溶剂中进行重氮化，以得到式(II-1)的化合物，

H_2N-R^3 (II)

其中

R^3为如上所定义的，

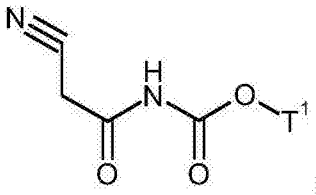


(II-1)

其中

R^3具有上文给出的含义，

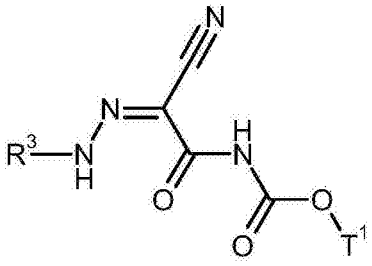
并且任选在合适碱的存在下，将该重氮盐与式(III)的化合物反应，以得到式(IV)的化合物，



(III)

其中

T^1表示(C_1-C_4)-烷基，

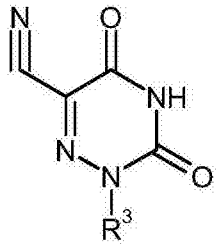


(IV)

其中

R^3和T^1各自具有上文给出的含义，

然后任选在合适碱的存在下，将式(IV)的化合物在惰性溶剂中转化为式(V)的化合物，

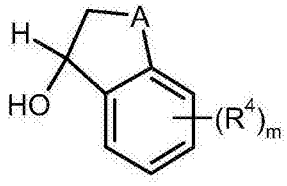


(V)

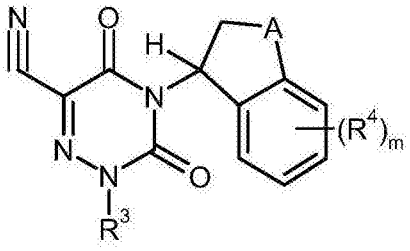
其中

R^3具有上文给出的含义，

随后，在惰性溶剂中，将式(V)的化合物在Mitsunobu条件下用活化剂(例如，偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD))和膦试剂(例如，三苯基膦或三丁基膦)与式(VI)的化合物反应以得到式(VII)的化合物，



(VI)

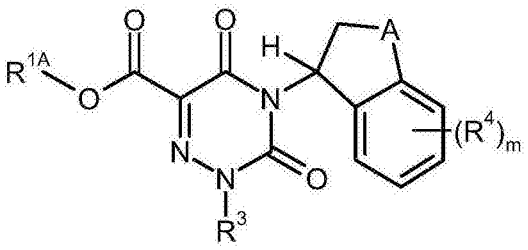


(VII)

其中

A、m、R^3和R^4具有上文给出的含义，

然后在合适酸或碱的存在下，将(VII)的化合物在惰性溶剂中进行水解，以得到式(I-1)的化合物，



(I-1)

其中

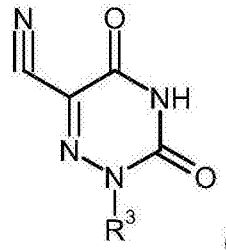
A、m、R^3和R^4具有上文给出的含义，

且

R^{1A}表示氢，

或者

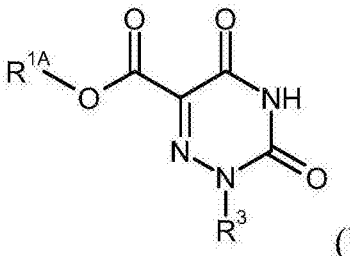
[B]在合适酸或碱的存在下，将式(V)的化合物在惰性溶剂中进行水解，以得到式(VIII)的化合物，



(V)

其中

R^3具有上文给出的含义，



(VIII)

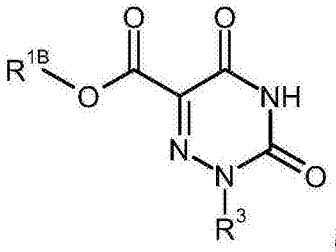
其中

R^{1A}表示氢，

且

R^3具有上文给出的含义，

然后，将酸官能团酯化，以得到式(IX)的化合物



(IX)

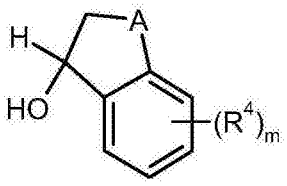
其中

R^3具有上文给出的含义，

且

R^{1B}表示(C_1-C_4)-烷基，

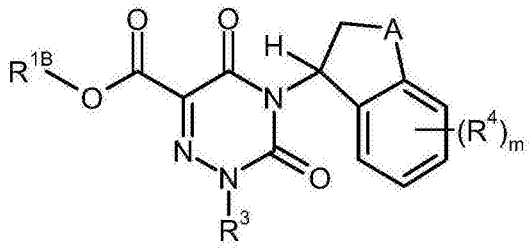
随后与方法[A]类似，在惰性溶剂中，将式(IX)的化合物在Mitsunobu条件下用活化剂(例如，偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD))及膦试剂(例如，三苯基膦或三丁基膦)与式(VI)的化合物反应而转化成式(I-2)的化合物，



(VI)

其中

A、m和R^4具有上文给出的含义，



(I-2)

其中

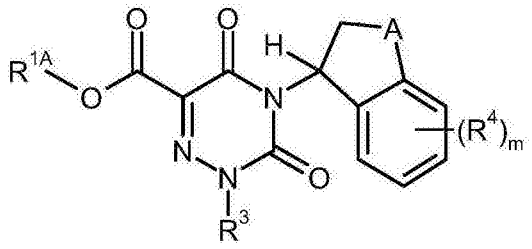
A、m、R和R^4具有上文给出的含义，

且

R^{1B}表示(C_1-C_4)-烷基，

或者

[C]在合适酸或碱的存在下，将式(I-2)的化合物在惰性溶剂中进行水解，以得到式(I-1)的化合物



(I-1)

其中A、m、R^3和R^4各自具有上文给出的含义，

且

R^{1A}表示氢，

将任何保护基团分离和/或如果合适，将式(I-1)和(I-2)的化合物用适当的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化为其溶剂合物、盐和/或盐的溶剂合物。

5.根据权利要求1至3中任一项所定义的化合物用于治疗和/或预防疾病。

6.权利要求1至3中任一项所定义的化合物用于治疗和/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化疾病及皮肤病纤维化的方法中。

7.根据权利要求1至3中任一项所定义的化合物用于制备用于治疗和/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化疾病及皮肤病纤维化的药物的用途。

8.一种药物，其包含权利要求1至3中任一项所定义的化合物与一种或多种惰性、非毒性、药学上合适的赋形剂。

9.一种药物，其包含权利要求1至3中任一项所定义的化合物与一种或多种其他活性成分，所述活性成分选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α-受体阻滞剂、β-受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、ρ-激酶抑制剂、利尿剂、激酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、可溶的鸟苷酸环化酶的刺激剂和激活物，及磷酸二酯酶抑制剂。

10.根据权利要求8或9所述的药物，用于治疗和/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性

阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化疾病及皮肤病纤维化。

11.一种用于治疗和/或预防人和动物的心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化疾病及皮肤病纤维化的方法，所述方法使用有效量的至少一种权利要求1至3中任一项所定义的化合物，或者有效量的权利要求8至10中任一项所定义的药物。

取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮及其作为类糜蛋白酶抑制剂的用途

[0001] 本发明涉及新的取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮衍生物、其制备方法、其单独或组合用于治疗和/或预防疾病的用途,以及其用于制备用于治疗和/或预防疾病的药物的用途。

[0002] 类糜蛋白酶是一种糜蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,其与肝素蛋白聚糖一起作为大分子复合物存储于肥大细胞的分泌泡中。在肥大细胞活化后,类糜蛋白酶被释放到细胞外基质中并被激活。

[0003] 活化的肥大细胞在愈合伤口和炎症过程(例如,伤口的纤维化、血管生成和心肌重塑)中起着重要作用(Miyazak等人,Pharmacol.Ther.112(2006),第668-676页;Shiota等人,J.Hypertens.21(2003),第1823-1825页)。在心力衰竭、心肌梗塞及局部缺血的事件中,在人动脉粥样硬化斑块和腹主动脉瘤中观察到肥大细胞数量增加(Kovanen等人,Circulation 92(1995),第1084-1088页;Libby and Shi,Circulation 115(2007),第2555-2558页;Bacani and Frishman,Cardiol.Rev.14(4)(2006),第187-193页)。在哮喘和慢性阻塞性肺病的事件中,类糜蛋白酶-阳性肥大细胞也在呼吸通路的血管重塑中起着重要作用。已在哮喘患者的支气管内活组织检查中发现了肥大细胞数量增加(Zanini等人,J.Allergy Clin.Immunol.120(2007),第329-333页)。此外,类糜蛋白酶被怀疑是多种肾疾病(例如,糖尿病性肾病和多囊性肾病)产生的部分起因(Huang等人,J.Am.Soc.Nephrol.14(7)(2003),第1738-1747页;McPherson等人,J.Am.Soc.Nephrol.15(2)(2004),第493-500页)。

[0004] 类糜蛋白酶主要参与心脏、动脉壁及肺中血管紧张素II的产生,而血管紧张素转化酶负责循环系统中肽的形成(Fleming I.,Circ.Res.98(2006),第887-896页)。另外,类糜蛋白酶裂解大量其他具有重要病理学意义的物质。糜蛋白酶引起细胞外基质蛋白质(例如,纤连蛋白、原骨胶原及玻连蛋白)的降解,并且使粘着斑脱落。类糜蛋白酶引起TGFβ从其潜在的形式活化并释放,TGFβ在心脏肥大和心脏纤维化的产生中起着重要作用。类糜蛋白酶通过降解载脂蛋白和防止胆固醇被HDL吸收而具有致动脉粥样硬化作用。类糜蛋白酶的作用导致具有促炎特性的细胞因子白细胞介素1的释放和活化。此外,它有助于白细胞介素1的产生(Bacani and Frishman,Cardiol.Rev.14(4)(2006),第187-193页)。已在患有过敏性皮炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、慢性肝炎和肝硬化以及特发性间质性肺炎的患者的活组织检查中发现了类糜蛋白酶-阳性肥大细胞的积累(Dogrell S.A.,Expert Opin.Ther.Patents 18(2008),第485-499页)。

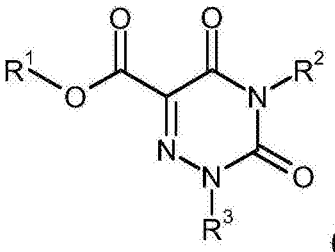
[0005] 许多涉及动物实验的研究已经证明了使用类糜蛋白酶抑制剂用于治疗不同疾病的可能性。抑制类糜蛋白酶可用于治疗心肌梗塞。Jin等人(Pharmacol.Exp.Ther.309(2004),第409-417页)指出,狗的冠状动脉的结扎导致室性心律失常,增加了心脏中血管紧张素II的产生,增强了类糜蛋白酶活性。类糜蛋白酶抑制剂TY-501076的静脉内给药降低类糜蛋白酶活性和血浆中血管紧张素II浓度,并且抑制心律失常的发生。在仓鼠的心肌梗塞的体内模型中显示出了类糜蛋白酶抑制的阳性效果。使用类糜蛋白酶抑制剂BCEAB对动物进行治疗,降低了类糜蛋白酶活性、改善了血液动力并降低了死亡率(Jin等人,Life

Sci.71(2002),第437-446页)。在患有心肌病的叙利亚仓鼠(其中心脏中的肥大细胞数量被提高)中,用类糜蛋白酶抑制剂口服治疗动物使心脏纤维化降低了50%(Takai等人,Jpn.J.Pharmacol.86(2001),第124-126页)。在狗的心动过速诱发的心力衰竭模型中,用SUN-C82257进行的类糜蛋白酶抑制导致心脏中肥大细胞数量和纤维化降低。另外,心脏的舒张功能在治疗后得到改善(Matsumoto等人,Circulation 107(2003),第2555-2558页)。

[0006] 因此,类糜蛋白酶的抑制作用构成了在治疗心血管疾病、炎症和变态反应性疾病以及各种纤维化疾病中的有效原则。

[0007] WO 2007/150011和WO 2009/049112公开了一种制备具有甘氨酸取代基的嘧啶三酮的方法。WO 2008/056257记载了三嗪二酮作为GABA-B受体调节剂用于治疗CNS疾病,WO 2004/058270记载了三嗪二酮作为$P2X_7$拮抗剂,且WO 2012/002096记载了三嗪二酮衍生物作为除草剂。WO 2008/103277公开了用于治疗癌症的各种氮杂环。本发明的目的是提供新的物质,其用作类糜蛋白酶的抑制剂并且适于例如治疗和/或预防疾病,尤其是心血管疾病。

[0008] 本发明涉及通式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,

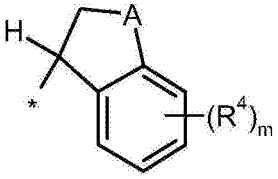
[0009] 

(I)

[0010] 其中

[0011] R^1表示氢或(C_1-C_4)-烷基,

[0012] R^2表示下式的基团

[0013] 

[0014] 其中

[0015] ＊表示与三嗪二酮氮原子连接的点,

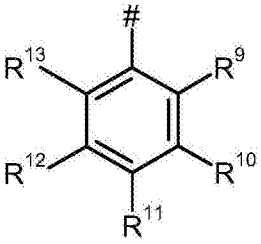
[0016] A表示$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-O-CH_2-$＊＊或氧,

[0017] 其中＊＊表示与苯环连接的点,

[0018] m表示数字0、1或2,

[0019] R^4表示氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C_1-C_4)-烷氧基,

[0020] R^3表示

[0021] 

[0022] 其中

[0023] #表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0024] R^9表示氢，

[0025] R^{10}表示氢、卤素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基，

[0026] R^{11}表示(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)-烷氧基或-N($R^{14}R^{15}$)，

[0027] 其中(C_1-C_4)-烷基可至多被卤素三取代，

[0028] 其中(C_1-C_4)-烷氧基可被选自以下的取代基取代：羟基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、氨基、单-(C_1-C_4)-烷基氨基、二-(C_1-C_4)-烷基氨基、氨基羰基、单-(C_1-C_4)-烷基氨基羰基及二-(C_1-C_4)-烷基氨基羰基，

[0029] 其中

[0030] R^{14}表示(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基或(C_1-C_4)-烷基氨基羰基，

[0031] 其中(C_1-C_4)-烷基氨基羰基可被羟基或(C_1-C_4)-烷氧基取代，

[0032] R^{15}表示氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0033] 或

[0034] R^{11}表示4至7元杂环基或5至6元杂芳基，

[0035] 其中4至7元杂环基可被1至3个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自卤素、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、羟基、氧代、氨基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

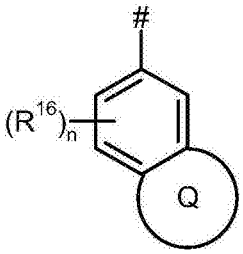
[0036] 其中5至6元杂芳基可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自卤素、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、羟基、氨基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

[0037] R^{12}表示氢、卤素、氰基、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基，

[0038] R^{13}表示氢、卤素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基，

[0039] 或

[0040] R^3表示

[0041] 

[0042] 其中

[0043] #表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0044] 环Q表示5至7元杂环基或5或6元杂芳基，

[0045] 其中5至7元杂环基和5或6元杂芳基可被1至4个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_7)-环烷基、氧代、羟基、$(C_1-$

C_4)-烷基羰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、氨基羰基及(C_1-C_4)-烷基磺酰基，

[0046] 其中(C_1-C_6)-烷基和(C_3-C_7)-环烷基本身可被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、三氟甲基、(C_3-C_7)-环烷基、羟基、(C_1-C_4)-烷氧基及4至7元杂环基，

[0047] 并且

[0048] 其中连接至5至7元杂环基的碳原子上的两个(C_1-C_6)-烷基与它们所连接的碳原子一起可形成3至6元碳环，

[0049] R^{16}表示卤素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基，

[0050] n表示数字0、1、2或3。

[0051] 若式(I)所包括的并在下文中提及的化合物并没有已成为盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，则本发明的化合物为式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，式(I)所包括的和下文中给出的式的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，以及式(I)所包括的和下文中作为实施方案所提及的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0052] 根据本发明化合物的结构，它们可以不同的立体异构形式存在，即以构型异构体或者如果合适以构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体，包括阻转异构体的那些)的形式存在。因此，本发明包括对映异构体和非对映异构体及其各自的混合物。可以将立体异构上均一的组分以已知的方式从该对映异构体和/或非对映异构体的混合物中分离。

[0053] 若本发明化合物可以互变异构形式出现，则本发明包括所有的互变异构形式。

[0054] 在本发明的上下文中，优选的盐为本发明化合物的生理学上可接受的盐。还包括本身不适于制药应用但可以用于例如分离或纯化本发明的化合物的盐。

[0055] 本发明化合物的生理学上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐，例如以下酸的盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸及苯甲酸。

[0056] 本发明化合物的生理学上可接受的盐还包括常规碱的盐，例如且优选碱金属盐(例如，钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如，钙盐和镁盐)及衍生自氨或具有1至16个碳原子的有机胺的铵盐，例如且优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和N-甲基哌啶。

[0057] 在本发明的上下文中，溶剂合物被描述为本发明化合物的那些形式，所述本发明化合物通过与溶剂分子配位而形成呈固态或液态的络合物。水合物是其中与水配位的溶剂合物的一种具体形式。在本发明的上下文中，优选的溶剂合物是水合物。

[0058] 另外，本发明还包括本发明化合物的前药。术语“前药”包括其本身可为生物学活性的或非活性，但其在体内的停留时间过程中被转化(例如，通过代谢作用或通过水解作用)为本发明化合物的化合物。

[0059] 在本发明的上下文中，除非另外具体指明，取代基定义如下：

[0060] 在本发明的上下文中，烷基为具有1至4个碳原子的直链或支链烷基。例如且优选地可提及以下烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0061] 在本发明的上下文中，烷基羰基氧基为经由氧原子连接且烷基链中具有1至4个碳原子的直链或支链的烷基羰基。例如且优选地可提及以下烷基羰基氧基：甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、异丁基羰基氧基及叔丁

基羰基氧基。

[0062] 在本发明的上下文中，烷氧基为具有1至4个碳原子的直链或支链的烷氧基。例如且优选地可提及以下烷氧基：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基。

[0063] 在本发明上下文中，烷氧基羰基为具有1至4个碳原子的直链或支链的烷氧基和连接至氧的羰基。优选的是烷氧基中具有1至4个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基。例如且优选地可提及以下烷氧基羰基：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基及叔丁氧基羰基。

[0064] 在本发明上下文中，烷氧基羰基氨基为具有直链或支链的烷氧基羰基取代基的氨基，所述烷氧基羰基取代基的烷基链中具有1至4个碳原子且经由羰基连接至氮原子。例如且优选地可提及以下烷氧基羰基氨基：甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、正丁氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基及叔丁氧基羰基氨基。

[0065] 在本发明上下文中，烷基磺酰基为具有1至4个碳原子且经由磺酰基连接的直链或支链烷基。优选的实例包括：甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基及叔丁基磺酰基。

[0066] 在本发明上下文中，单烷基氨基为具有直链或支链的烷基取代基的氨基，所述烷基取代基具有1至4个碳原子。例如且优选地可提及以下单烷基氨基：甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基及叔丁基氨基。

[0067] 在本发明上下文中，二烷基氨基为具有两个相同或不同的直链或支链的烷基取代基的氨基，所述烷基取代基各自具有1至4个碳原子。例如且优选地可提及以下二烷基氨基：N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-正丙基氨基、N-异丙基-N-正丙基氨基及N-叔丁基-N-甲基氨基。

[0068] 在本发明上下文中，单烷基氨基羰基为经由羰基连接且具有直链或支链的烷基取代基的氨基，所述烷基取代基具有1至4个碳原子。例如且优选地可提及以下单烷基氨基羰基：甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、正丁基氨基羰基及叔丁基氨基羰基。

[0069] 在本发明的上下文中，二烷基氨基羰基为经由羰基连接且具有两个相同或不同的、直链或支链的烷基取代基的氨基，所述烷基取代基各自具有1至4个碳原子。例如且优选地可提及以下二烷基氨基羰基：N,N-二甲基氨基羰基、N,N-二乙基氨基羰基、N-乙基-N-甲基氨基羰基、N-甲基-N-正丙基氨基羰基、N-正丁基-N-甲基氨基羰基和N-叔丁基-N-甲基氨基羰基。

[0070] 在本发明的上下文中，单烷基氨基羰基氨基为具有直链或支链的烷基氨基羰基取代基且经由羰基连接的氨基，所述烷基氨基羰基取代基的烷基链中具有1至4个碳原子。例如且优选地可提及以下单烷基氨基羰基氨基：甲基氨基羰基氨基、乙基氨基羰基氨基、正丙基氨基羰基氨基、异丙基氨基羰基氨基、正丁基氨基羰基氨基和叔丁基氨基羰基氨基。

[0071] 在本发明的上下文中，二烷基氨基羰基氨基为具有直链或支链的二烷基氨基羰基取代基且经由羰基连接的氨基，所述二烷基氨基羰基取代基的烷基链(其可相同或不同)在各种情况下具有1至4个碳原子。例如且优选地可提及以下二烷基氨基羰基氨基：N,N-二甲基氨基羰基氨基、N,N-二乙基氨基羰基氨基、N-乙基-N-甲基氨基羰基氨基、N-甲基-N-正丙基氨基羰基氨基、N-正丁基-N-甲基氨基羰基氨基及N-叔丁基-N-甲基氨基羰基氨基。

[0072] 在本发明上下文中，杂环基或杂环为具有总计4至7个环原子的饱和或部分饱和的杂环，其含有1至3个选自N、O和S的环杂原子且经由环碳原子或任选的环氮原子连接。实例包括：氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、咪唑烷基、二氢咪唑基、吡唑烷基、二氢三唑基、噁唑烷基、二氢噁唑基、噻唑烷基、二氢噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、噁嗪烷基(oxazinanyl)、六氢嘧啶基、吗啉基、硫代吗啉基和氮杂环庚烷基。优选的是具有1至3个环杂原子的5元或6元杂环基。例如且优选地可提及以下杂环基或杂环：咪唑烷基、二氢咪唑基、吡唑烷基、二氢三唑基、噁唑烷基、二氢噁唑基、哌嗪基和吗啉基。

[0073] 在本发明上下文中，杂芳基为具有总计5或6个环原子的单环芳族杂环(杂芳族化合物)，其含有最高达三个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子且经由环碳原子或经由任何环氮原子连接。实例包括：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基。优选的是具有两个或三个选自N、O和S的环杂原子的单环5元杂芳基，例如，噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁二唑基及噻二唑基。

[0074] 在本发明上下文中，卤素包括氟、氯、溴及碘。优选的是氯或氟。

[0075] 在本发明上下文中，氧代基团为经由双键连接至碳原子上的氧原子。

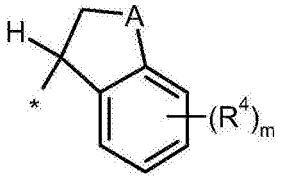
[0076] 在A、R^2、R^3及R^{11}可表示的基团的式中，由符号＊或＊＊或#或##标记的线的端点并不表示碳原子或CH_2基团而是键合至相应原子的部分，所述相应原子分别与A、R^2、R^3和R^{11}连接。

[0077] 除非另外具体指明，当本发明化合物中的基团被取代时，则该基团可被单取代或多取代。在本发明的上下文中，将出现超过一次的所有基团彼此独立地定义。优选被一个或两个相同或不同的取代基取代。非常特别优选的是被一个取代基取代。

[0078] 在本发明的上下文中，优选的是式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

[0079] R^1表示氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0080] R^2表示下式的基团

[0081] 

[0082] 其中

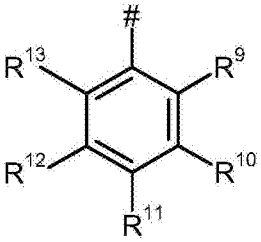
[0083] ＊表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0084] A表示-CH_2-或-CH_2-CH_2-，

[0085] m表示数字0、1或2，

[0086] R^4表示氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

[0087] R^3表示

[0088] 

[0089] 其中

[0090] #表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0091] R^9表示氢，

[0092] R^{10}表示氢、卤素或(C_1-C_4)-烷氧基，

[0093] R^{11}表示(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基或$-N(R^{14}R^{15})$，

[0094] 其中

[0095] R^{14}表示(C_1-C_4)-烷基，

[0096] R^{15}表示氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0097] 或

[0098] R^{11}表示5或6元杂环基，

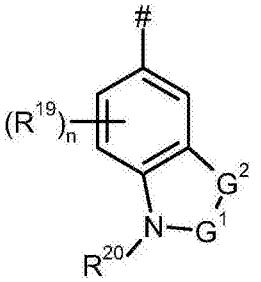
[0099] 其中5或6元杂环基可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基及氧代，

[0100] R^{12}表示氢，

[0101] R^{13}表示氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0102] 或者

[0103] R^3表示下式的基团

[0104] 

[0105] 其中

[0106] #表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0107] G^1表示C＝O或SO_2，

[0108] G^2表示$CR^{21A}R^{21B}$、NR^{22}、O或S，

[0109] 其中

[0110] R^{21A}表示氢、氟、(C_1-C_4)-烷基或羟基，

[0111] R^{21B}表示氢、氟、氯、(C_1-C_4)-烷基或三氟甲基，

[0112] 或者

[0113] R^{21A}和R^{21B}与它们所连接的碳原子一起形成3至6元碳环，

[0114] R^{22}表示氢、(C_1-C_6)-烷基或(C_3-C_7)-环烷基，

[0115] R^{19}表示氟或甲基，

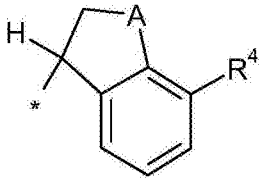
[0116] n表示数字0或1，

[0117] R^{20}表示氢、(C_1-C_6)-烷基或(C_3-C_6)-环烷基。

[0118] 在本发明的上下文中，特别优选的是式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

[0119] R^1表示氢、甲基或乙基，

[0120] R^2表示下式的基团

[0121] 

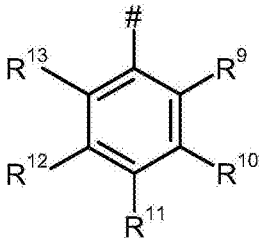
[0122] 其中

[0123] ＊表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0124] A表示$-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-$，

[0125] R^4表示氯或三氟甲基，

[0126] R^3表示

[0127] 

[0128] 其中

[0129] #表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0130] R^9表示氢，

[0131] R^{10}表示氢，

[0132] R^{11}表示甲氧基或乙氧基，

[0133] 或者

[0134] R^{11}表示下式的基团

[0135]

(d-1) (e-1)

[0136] 其中

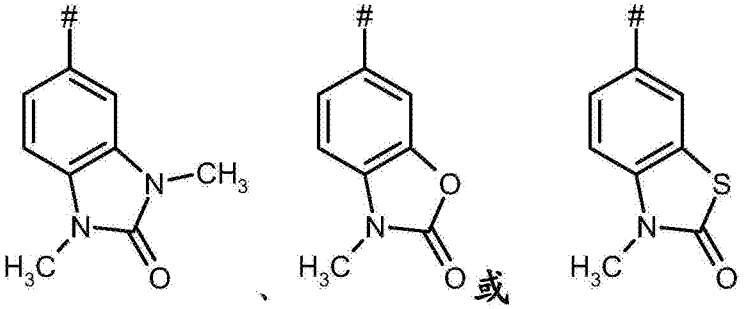
[0137] ##表示与苯环连接的点，

[0138] R^{12}表示氢，

[0139] R^{13}表示氢或甲基，

[0140] 或者

[0141] R^3表示下式的基团

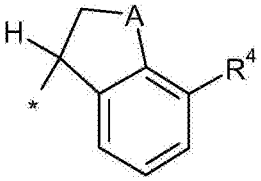
[0142] 

[0143] 其中

[0144] #表示与三嗪二酮氮原子连接的点。

[0145] 在本发明的上下文中，还优选的是式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

[0146] R^2表示下式的基团

[0147] 

[0148] 其中

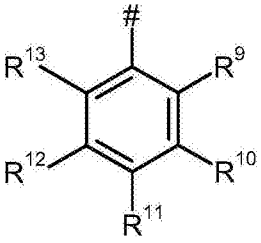
[0149] ＊表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0150] A表示$-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-$，

[0151] R^4表示氯或三氟甲基。

[0152] 在本发明的上下文中，还优选的是式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

[0153] R^3表示

[0154] 

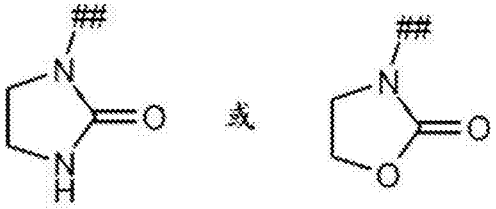
[0155] 其中

[0156] #表示与三嗪二酮氮原子连接的点，

[0157] R^9表示氢，

[0158] R^{10}表示氢，

[0159] R^{11}表示下式的基团

[0160] 

(d-1) (e-1)

[0161] 其中

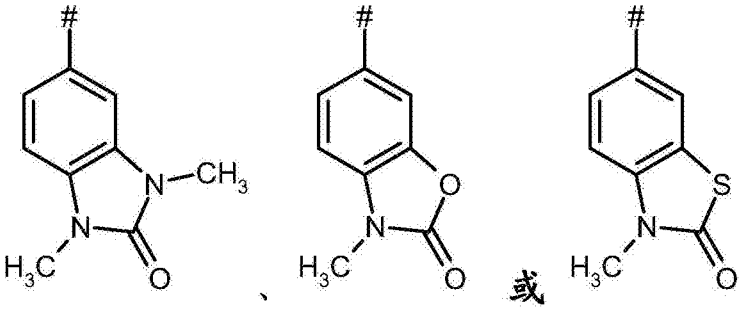
[0162] ##表示与苯环连接的点，

[0163] R^{12}表示氢，

[0164] R^{13}表示氢。

[0165] 在本发明的上下文中，还优选的是式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

[0166] R^3表示下式的基团

[0167] 

[0168] 其中

[0169] #表示与三嗪二酮氮原子连接的点。

[0170] 不管是指定基团的特定组合，还是指定以基团的特定组合或优选组合的各个基团定义均可根据需要被其它组合的基团定义代替。

[0171] 非常特别优选的是两种以上的上述优选范围的组合。

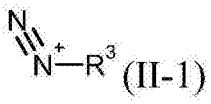
[0172] 本发明还提供了用于制备本发明式(I)的化合物的方法，其特征在于

[0173] [A]使用亚硝酸钠和合适的酸，将式(II)的化合物在惰性溶剂中进行重氮化，以得到式(II-1)的化合物，

[0174] H_2N-R^3 (II)

[0175] 其中

[0176] R^3具有上文给出的含义，

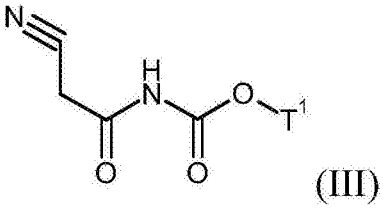
[0177] 

(II-1)

[0178] 其中

[0179] R^3具有上文给出的含义，

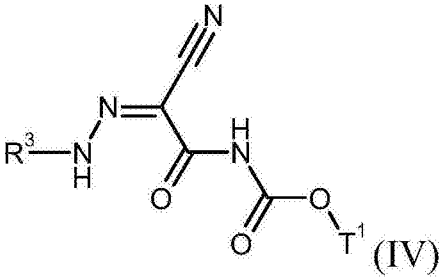
[0180] 并且任选在合适碱的存在下，将该重氮盐与式(III)的化合物反应，以得到式(IV)的化合物，

[0181] 

(III)

[0182] 其中

[0183] T^1表示(C_1-C_4)-烷基，

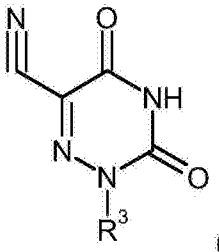
[0184] 

(IV)

[0185] 其中

[0186] R^3和T^1各自具有上文给出的含义，

[0187] 然后任选在合适碱的存在下，将式(IV)的化合物在惰性溶剂中转化为式(V)的化合物，

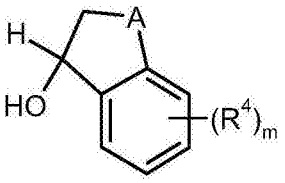
[0188] 

(V)

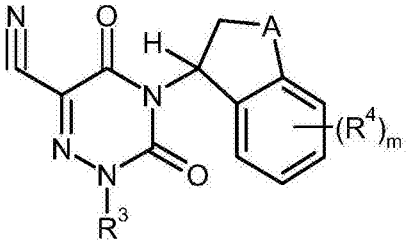
[0189] 其中

[0190] R^3具有上文给出的含义，

[0191] 随后，在惰性溶剂中，将式(V)的化合物在Mitsunobu条件下用活化剂(例如，偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD))和膦试剂(例如，三苯基膦或三丁基膦)与式(VI)的化合物反应，以得到式(VII)的化合物，

[0192] 

(VI)

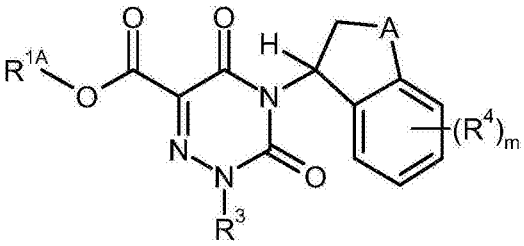
[0193] 

(VII)

[0194] 其中

[0195] A、m、R^3和R^4具有上文给出的含义，

[0196] 然后在合适酸或碱的存在下，将式(VII)的化合物在惰性溶剂中进行水解，以得到式(I-1)的化合物，

[0197] 

(I-1)

[0198] 其中

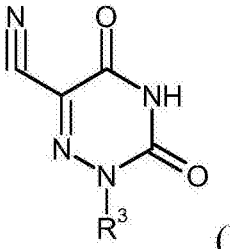
[0199] A、m、R^3和R^4具有上文给出的含义，

[0200] 且

[0201] R^{1A}表示氢，

[0202] 或者

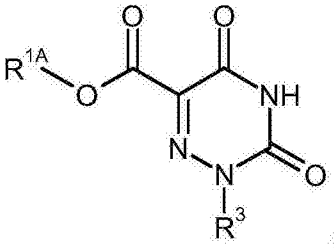
[0203] [B]在合适酸或碱的存在下，将式(V)的化合物在惰性溶剂中进行水解，以得到式(VIII)的化合物

[0204] 

(V)

[0205] 其中

[0206] R^3具有上文给出的含义，

[0207] 

(VIII)

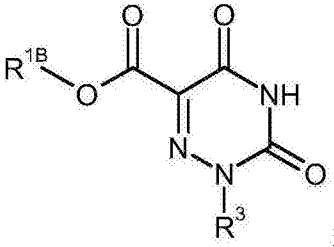
[0208] 其中

[0209] R^{1A}表示氢，

[0210] 且

[0211] R^3具有上文给出的含义，

[0212] 然后，将酸官能团酯化，以得到式(IX)的化合物，

[0213] 

(IX)

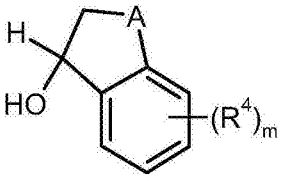
[0214] 其中

[0215] R^3具有上文给出的含义，

[0216] 且

[0217] R^{1B}表示(C_1-C_4)-烷基，

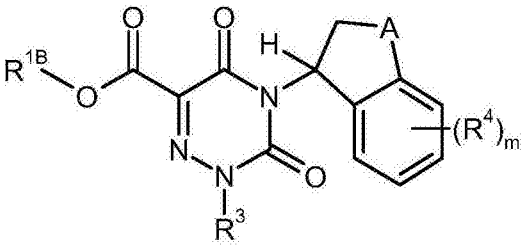
[0218] 随后与方法[A]类似，在惰性溶剂中，将式(IX)的化合物在Mitsunobu条件下用活化剂(如，偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD))和膦试剂(例如，三苯基膦或三丁基膦)与式(VI)的化合物反应转化为式(I-2)的化合物，

[0219] 

(VI)

[0220] 其中

[0221] A、m和R^4具有上文给出的含义，

[0222] 

(I-2)

[0223] 其中

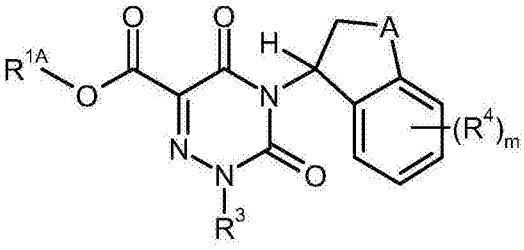
[0224] A、m、R和R^4具有上文给出的含义，

[0225] 且

[0226] R^{1B}表示(C_1-C_4)-烷基，

[0227] 或者

[0228] [C]在合适酸或碱的存在下，将式(I-2)的化合物在惰性溶剂中进行水解，以得到式(I-1)的化合物

[0229] 

(I-1)

[0230] 其中A、m、R^3和R^4各自具有上文给出的含义，

[0231] 且

[0232] R^{1A}表示氢，

[0233] 将任何保护基团分离和/或在适当情况下将式(I-1)和(I-2)的化合物用合适的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化为其溶剂合物、盐和/或盐的溶剂合物。

[0234] 式(I-1)与(I-2)的化合物一起形成本发明式(I)的化合物组。

[0235] 用于方法步骤(II)→(II-1)和(II-1)+(III)→(IV)的惰性溶剂为，例如，醇(例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇)或其他溶剂(例如，二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N，N′-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮；环丁砜、环丁烯砜、

水或乙腈。还可以使用上述溶剂的混合物。优选的是使用水。

[0236] 用于方法步骤(II)→(II-1)的合适的酸为，例如，盐酸、硫酸、磷酸或乙酸。优选的是使用盐酸。

[0237] 用于方法步骤(II-1)+(III)→(IV)和(IV)→(V)的合适的碱为碱金属醇盐(例如，甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾)、碱金属羧酸盐(例如，乙酸钠或乙酸钾)、碱金属氢化物(例如，氢化钠或氢化钾)、氨基化合物(例如，氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂)，或有机碱(例如，吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO®)，或磷腈碱(例如，1-[N-叔丁基-P,P-二(吡咯烷-1-基)磷酰亚胺基]吡咯烷或N"'-叔丁基-N,N,N',N'-四甲基-N"-[三(二甲基氨基)-λ^5-膦烯]磷酰亚胺三酰胺)。优选的是吡啶、乙酸钠、乙醇钠及叔丁醇钾。

[0238] 反应(II)→(II-1)通常在0℃至+30℃、优选在0℃下进行。通常，该反应在大气压下进行。

[0239] 反应(II-1)+(III)→(IV)通常在0℃至+150℃、优选在+20℃至+120℃的温度范围内进行。该反应可以在大气压、加压或减压(例如，0.5至5巴)下进行。通常，该反应在大气压下进行。

[0240] 反应(V)+(V1)→(VII)和(IX)+(VI)→(I-1)在Mitsunobu条件[参见:a)Hughes,D.L."The Mitsunobu Reaction"Organic Reactions;John Wiley&Sons,Ltd,1992,第42卷，第335页。b)Hughes,D.L.Org.Prep.Proceed.Int.1996,第28卷，第127页]下进行。Mitsunobu反应使用以下物质进行:三苯基膦或三正丁基膦、1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DPPE)、二苯基(2-吡啶基)膦(Ph2P-Py)、(对二甲基氨基苯基)二苯基膦(DAP-DP)、三(4-二甲基氨基苯基)-膦(Tris-DAP)，及合适的偶氮二甲酸二烷基酯，例如，偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、偶氮二甲酸二叔丁酯、N,N,N',N-'四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)或4,7-二甲基-3,5,7-六氢-1,2,4,7-四氮杂环辛四烯-3,8-二酮(DHTD)。优选的是使用三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)。

[0241] 用于Mitsunobu反应(V)+(VI)→(VII)和(IX)+(VI)→(I-1)的惰性溶剂为，例如，醚类(例如，四氢呋喃、乙醚)、烃类(例如，苯、甲苯、二甲苯)、卤代烃类(例如，二氯甲烷、二氯乙烷)，或其他溶剂(例如，乙腈或二甲基甲酰胺(DMF)。还可以使用上述溶剂的混合物。优选的是使用THF或THF与DMF的混合物。

[0242] Mitsunobu反应(V)+(VI)→(V1I)和(IX)+(VI)→(I-1)通常在-78℃至+180℃、优选在0℃至+50℃的温度范围内、任选在微波中进行。该转化可在大气压、加压或减压(例如，0.5至5巴)下进行。

[0243] 将化合物(V)和(VII)的腈基水解而得到式(VIII)或(I-1)的化合物是通过在惰性溶剂中用合适的酸处理腈基来进行的。

[0244] 通常，用于水解腈基的合适的酸为硫酸、氯化氢/盐酸、溴化氢/氢溴酸、磷酸或乙酸或其混合物，任选地加入水。优选的是氯化氢。

[0245] 用于这些反应的合适的惰性溶剂为水、乙醚、四氢呋喃、二噁烷或乙二醇二甲醚，或其它溶剂(例如，乙腈、乙酸、二甲基甲酰胺或二甲基亚砜)。还可以使用上述溶剂的混合物。优选的是乙酸。

[0246] 所述腈基的水解通常在0℃至180℃、优选在+80℃至120℃的温度范围内进行。

[0247] 这些转化可以在大气压、加压或减压(例如,0.5至5巴)下进行。通常,所述反应在各自情况下在大气压下进行。

[0248] 将化合物(VIII)的酸基R^{1A}酯化而得到式(IX)的化合物是通过在合适的溶剂中在亚硫酰氯的存在下使用醇(例如,甲醇或乙醇)处理该酸来进行的。

[0249] 用于该反应的合适的溶剂为,醇类(例如,甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇)、四氢呋喃、二噁烷或乙二醇二甲醚,或其他溶剂(例如,乙腈、二甲基甲酰胺或二甲基亚砜)。还可以使用上述溶剂的混合物。优选的溶剂是参与该反应的醇,例如,甲醇或乙醇。

[0250] 或者,首先可使用亚硫酰氯将所述酸转化为酰氯,然后所述酰氯可与式$R^{1B}OH$的醇反应。

[0251] 或者,将化合物(VIII)的酸基R^{1A}酯化而得到式(IX)的化合物可以通过在无机酸(例如,氯化氢、硫酸或磷酸)的存在下使用式$R^{1B}OH$的醇加热式(VIII)的化合物来进行。

[0252] 所述酯化通常在0℃至180℃、优选在+20℃至120℃的温度范围内进行。

[0253] 这些转化可以在大气压、加压或减压(例如,0.5至5巴)下进行。通常,所述反应在各自情况下在大气压下进行。

[0254] 将化合物(I-2)的酯基水解而得到式(I-1)的化合物是通过在惰性溶剂中使用酸或碱处理该酯来实现的,其中使用碱所形成的盐首先通过用酸处理而转化为游离羧酸。通常,所述酯水解优选使用酸实现。

[0255] 用于这些反应的合适的惰性溶剂为水、乙醚、四氢呋喃、二噁烷或乙二醇二甲醚,或其它溶剂(例如,乙腈、乙酸、二甲基甲酰胺或二甲基亚砜)。还可以使用上述溶剂的混合物。在碱性酯水解的情况下,优选的是使用水与二噁烷、四氢呋喃或乙腈的混合物。对于叔丁酯的水解,在与三氟乙酸反应的情况下所用的溶剂优选为二氯甲烷,而在与氯化氢反应的情况下所用的溶剂优选为四氢呋喃、乙醚或二噁烷。对于其他酯在酸性条件下的水解,优选的是乙酸或乙酸与水的混合物。

[0256] 合适的碱为碱金属或碱土金属碳酸氢盐,例如,碳酸氢钠或碳酸氢钾。优选的是碳酸氢钠。

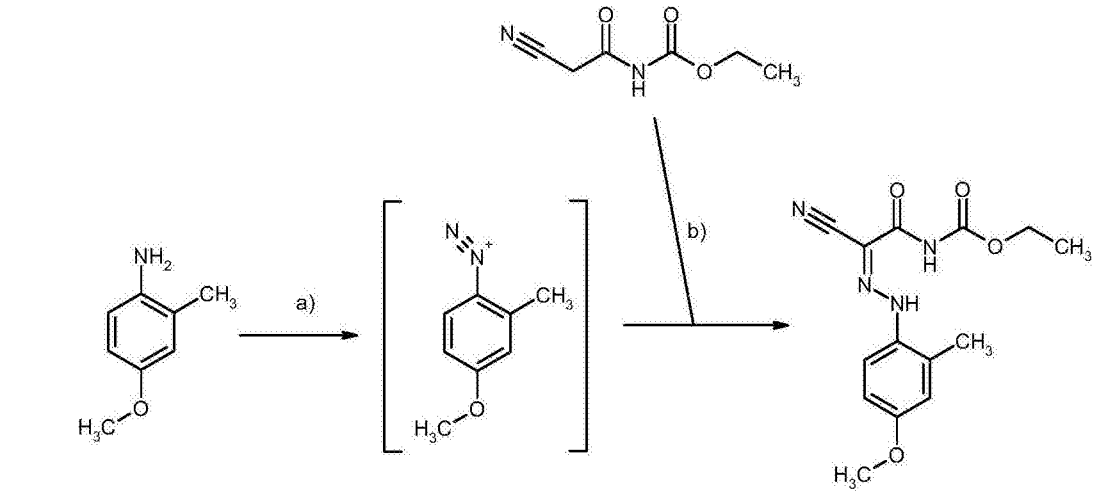
[0257] 用于酯裂解的合适的酸通常为硫酸、氯化氢/盐酸、溴化氢/氢溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸,或其混合物,任选地加入水。在叔丁酯的情况下优选的是氯化氢或三氟乙酸,及以与乙酸的混合物形式的盐酸,并且在甲酯和乙酯的情况下,优选的是以与乙酸和水的混合物形式的硫酸。

[0258] 所述酯水解通常在0℃至180℃、优选在+20℃至120℃的温度范围内进行。

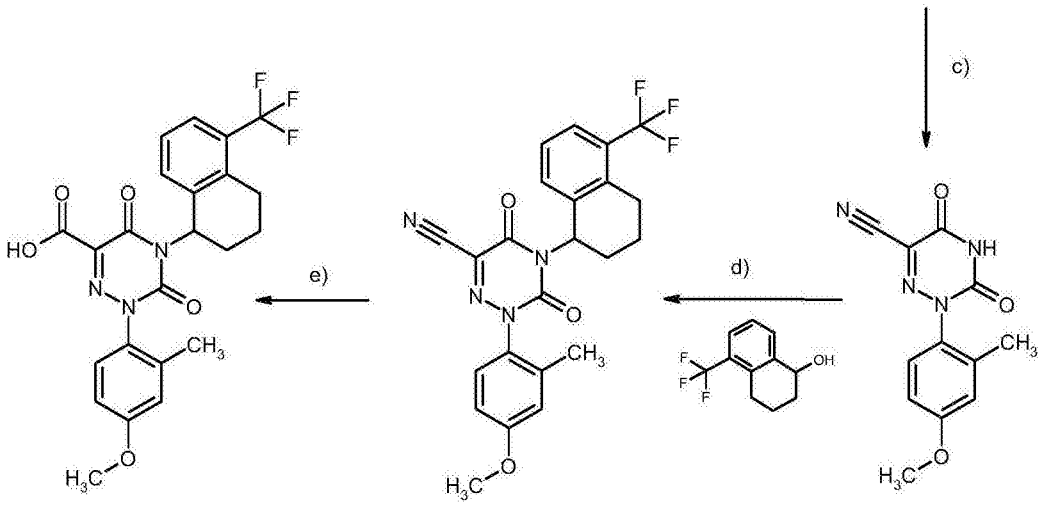
[0259] 这些转化可以在大气压、加压或减压(例如,0.5至5巴)下进行。通常,所述反应在各自情况下在大气压下进行。

[0260] 根据本发明的化合物的制备可通过以下合成方案(方案1和2)来示例性地说明:

[0261] 方案1:

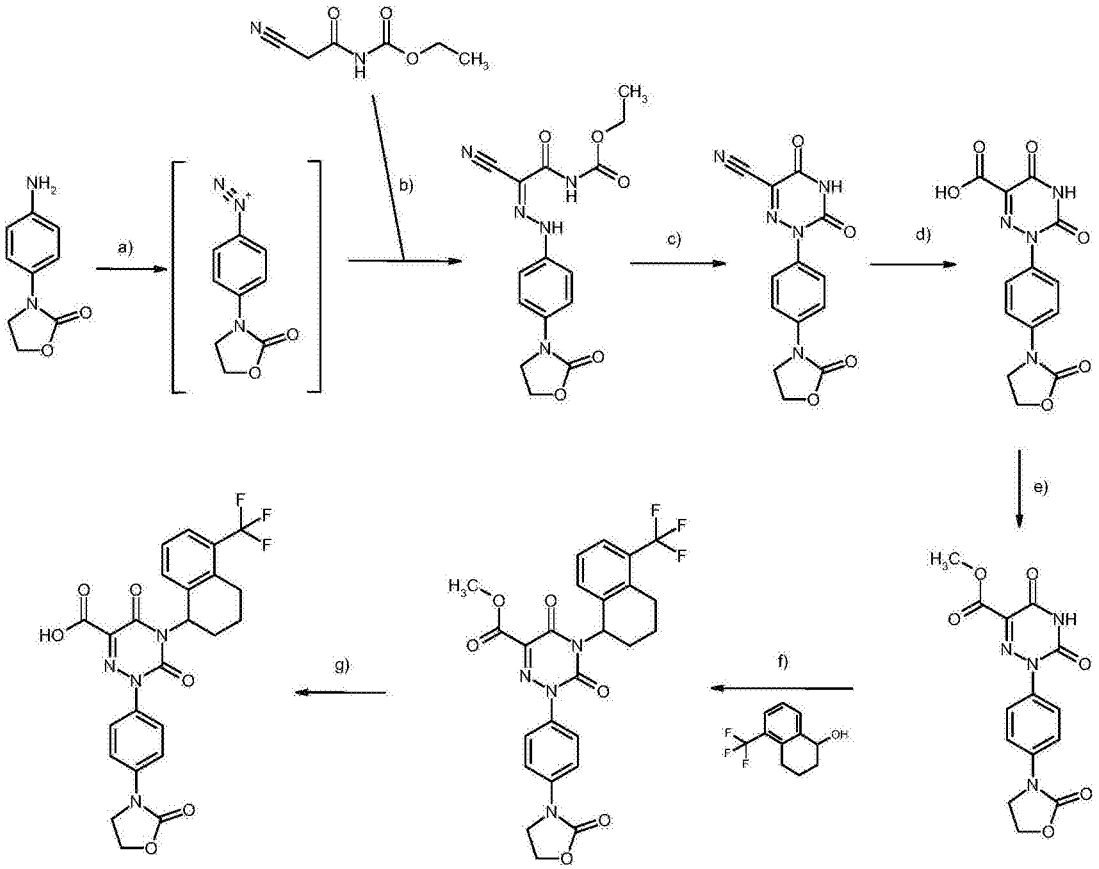


[0262]



[0263] [a)亚硝酸钠、6N盐酸、0℃-5℃;b)吡啶、水、室温(RT);c)碳酸钠、水、回流;d)DIAD、三苯基膦、DMF/THF 2:1、RT;e)冰乙酸/浓盐酸2:1、回流]。

[0264] 方案2:



[0265]

[0266] [a)亚硝酸钠、6N盐酸、0℃-5℃;b)乙酸钠、水、RT;c)乙酸钠、冰乙酸、回流;d)冰乙酸/浓盐酸2:1、回流;e)亚硫酰氯、甲醇、回流;f)DIAD、三苯基膦、DMF/THF 2:1、RT;e)冰乙酸/浓盐酸2:1、回流]。

[0267] 式(II)、(III)及(VI)的化合物为市售可得的、文献中已知的,或可通过类似于文献中已知的方法进行制备。

[0268] 本发明的其他化合物还可任选地通过以下方式制备:转化通过上述方法获得的式(I)化合物的各个取代基的官能团,特别是对于R3列出的那些。如本发明实验部分所描述的,这些转化通过本领域普通技术人员已知的常规方法来进行,并且包括,例如,反应如亲核和亲电取代、氧化、还原、氢化、过渡金属催化的偶联反应、消除、烷基化、氨基化、酯化、酯水解、醚化、醚裂解、形成碳酰胺,以及引入和除去临时保护基团。

[0269] 本发明的化合物具有有价值的药理学特性并且可用于治疗和/或预防人类和动物的疾病。

[0270] 本发明的化合物是类糜蛋白酶抑制剂,因此适用于治疗和/或预防心血管疾病、炎症疾病、变态反应性疾病和/或纤维化疾病。

[0271] 在本发明的上下文中,心血管系统的疾病或心血管疾病应理解为意指,例如,以下的疾病:急性和慢性心力衰竭、动脉高血压、冠状动脉心脏病、稳定型和不稳定型心绞痛、心肌缺血、心肌梗塞、休克、动脉粥样硬化、心脏肥大、心脏纤维化、房性和室性心律失常、短暂性和局部缺血性发作、中风、先兆子痫、炎症性心血管疾病、外周和心血管疾病、外周灌注疾病、动脉性肺高压、冠状动脉和外周动脉的痉挛、血栓形成、血栓栓塞性疾病、水肿形成(例如,肺水肿、脑水肿、肾水肿或与心力衰竭相关的水肿),及如溶栓治疗、经皮腔内血管成形术(PTA)、经腔冠状动脉血管成形术(PTCA)、心脏移植及搭桥手术后的再狭窄,以及微血管

和大血管损伤(血管炎)、再灌注损伤、动脉和静脉血栓形成、微量白蛋白尿、心肌机能不全、内皮功能障碍、纤维蛋白原和低密度LDL的水平升高及纤溶酶原激活物/抑制剂-1(PAI-1)的浓度升高。

[0272] 在本发明的上下文中,术语"心力衰竭"还包括更具体的或相关类型的疾病,例如急性代偿失调的心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭、缺血性心肌病、扩张型心肌病、先天性心脏缺损、心瓣膜缺损、与心瓣膜缺损相关的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣关闭不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、组合性心瓣膜缺损、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心力衰竭、酒精性心肌病、心脏贮积(storage)病及舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭。

[0273] 本发明的化合物还适用于预防和/或治疗多囊性肾病(PCKD)和ADH分泌异常综合征(SIADH)。

[0274] 本发明的化合物还适用于治疗和/或预防肾脏疾病,特别是急性和慢性肾功能不全及急性和慢性肾脏功能衰竭。

[0275] 在本发明的上下文中,术语"急性肾功能不全"包括肾病、肾衰竭和/或需要和不需要透析的肾功能不全的急性表症,以及潜在的或相关的肾疾病,例如肾灌注不足、透析时低血压(intradialytic hypotension)、体液不足(volume deficiency)(例如,脱水、失血)、休克、急性肾小球肾炎、溶血性尿毒症综合征(HUS)、血管激变(vascular catastrophe)(动脉或静脉血栓形成或栓塞)、胆固醇栓塞、浆细胞瘤中的急性Bence-Jones肾病、极性囊上(supravesicular)或囊下(subvesicular)流出障碍、免疫性肾疾病(例如,肾移植排斥、免疫复合物诱发的肾脏疾病)、肾小管扩张、高磷血症和/或以需要透析为特征的急性肾疾病,包括肾脏的部分切除、通过强迫利尿而脱水、伴有恶性高血压的不受控制的血压升高,尿路梗阻和感染及淀粉样变性,以及伴有肾小球因素的系统疾病,例如风湿性-免疫性系统疾病(例如,红斑狼疮)、肾动脉血栓、肾静脉血栓、止痛药性肾病和肾小管性酸中毒,及x-射线造影剂和药剂诱发的急性间质性肾疾病。

[0276] 在本发明的上下文中,术语"慢性肾功能不全"包括肾病、肾衰竭和/或需要和不需要透析的肾功能不全的慢性表症,以及潜在的或相关的肾疾病,例如肾灌注不足、透析时低血压、梗阻性尿路病、肾小球病、肾小球和肾小管性蛋白尿、肾水肿、血尿症、原发性肾小球性肾炎、继发性肾小球性肾炎和慢性肾小球性肾炎、膜性肾小球性肾炎和膜性增生性肾小球性肾炎、奥尔波特(Alport)综合症、肾小球硬化症、肾小管间质性疾病、肾病疾病(例如原发性和先天性肾疾病)、肾炎症、免疫性肾疾病(例如,肾移植排斥、免疫复合物诱发的肾疾病)、糖尿病性和非糖尿病性肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压性肾硬化以及可通过以下进行诊断性表征的肾病综合征:例如肌酐和/或水排泄的异常减少,尿素、氮、钾和/或肌酐的血液浓度的异常升高,肾脏酶(例如谷氨酰基合成酶)的活性改变,尿液渗透压或尿量的改变,微量白蛋白尿的增加、大量清蛋白尿(macroalbuminuria),肾小球和小动脉的病变,肾小管扩张(tubular dilatation),高磷血症和/或需要透析,且在肾细胞癌中,当部分切除肾脏后,通过强迫利尿引起的脱水,伴有恶性高血压的不受控的血压升高、尿路梗阻和感染及淀粉样变性,以及具有肾小球因素的系统疾病,例如风湿性-免疫性系统疾病(例如,红斑狼疮),以及肾动脉狭窄、肾动脉血栓、肾静脉血栓、止痛药性肾病及肾小管性酸中毒。

另外，x-射线造影剂和药剂诱发的慢性间质性肾脏疾病、代谢综合征及血脂异常。本发明还包括本发明化合物用于治疗和/或预防肾功能不全后遗症——肺水肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱(例如高钾血症、低钠血症)以及骨和碳水化合物代谢紊乱——的用途。

[0277] 另外，本发明的化合物还适用于治疗和/或预防肺动脉性高压(PAH)和其他形式的肺动脉高血压(PH)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、α-1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纤维化、肺气肿(例如，由吸烟导致的肺气肿)、囊性纤维化(CF)、急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌炎症(心肌炎)及其他自身免疫性心脏疾病(心包炎、心内膜炎、心脏瓣膜炎(valvolitis)、主动脉炎、心肌病)、心原性休克、动脉瘤、败血症(SIRS)、多器官衰竭(MODS、MOF)、肾脏的炎症疾病、慢性肠疾病(IBD、克罗恩氏病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、类风湿性疾病、炎症性皮肤疾病及炎症性眼病。

[0278] 此外，本发明的化合物可用于治疗和/或预防具有间歇性或持续性特性的严重程度不同的哮喘疾病(顽固性哮喘(refractive asthma)、支气管哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、药剂或粉尘诱发的哮喘)、各种形式的支气管炎(慢性支气管炎、传染性支气管炎、嗜酸性支气管炎)、闭塞性细支气管炎、支气管扩张、肺炎、特发性间质性肺炎、农民肺及相关疾病、咳嗽及感冒(慢性炎症性咳嗽、医源性咳嗽)、鼻粘膜的炎症(包括药剂相关的鼻炎、血管运动性鼻炎和季节性过敏性鼻炎，例如花粉过敏)及鼻息肉。

[0279] 另外，本发明的化合物还适用于治疗和/或预防内部器官——例如，肺、心脏、肾脏、骨髓且特别是肝脏——的纤维化疾病，以及皮肤纤维化和纤维化眼病。在本发明的上下文中，术语“纤维化疾病”特别包括以下术语：肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、心肌病、肾病、肾小球性肾炎、肾间质纤维化、由糖尿病引起的纤维化损伤、骨髓纤维化及类似的纤维化疾病、硬皮病、硬斑病、瘢痕瘤、肥厚性瘢痕(以下也称外科手术)、痣、糖尿病性视网膜病变及增生性玻璃体视网膜病变。

[0280] 本发明的化合物还适用于防治术后疤痕，例如青光眼手术导致的疤痕。

[0281] 此外，本发明的化合物还可在美容上用于老化和角质化的皮肤。

[0282] 另外，本发明的化合物还可用于治疗和/或预防血脂异常(高胆固醇血症、高甘油三酯血症、餐后血浆甘油三酯浓度增高、低α-脂蛋白血症、混合型高脂血症)、肾病和神经病、癌症(皮肤癌、脑肿瘤、乳腺癌、骨髓瘤、白血病、脂肪肉瘤、胃肠道癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、泌尿道癌、前列腺癌及生殖道癌，以及淋巴增殖系统中的恶性肿瘤，例如，霍奇金氏(Hodgkin)和非霍奇金氏淋巴瘤)、胃肠道疾病和腹部疾病(舌炎、牙龈炎、牙周炎、食道炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多症、克罗恩氏病、结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒症、腹泻、乳糜泄、肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、胰腺炎及胆囊炎)、皮肤病(过敏性皮肤病、银屑病、痤疮、湿疹、神经性皮炎、各种形式的皮炎，以及角膜炎、大疱病、血管炎、蜂窝组织炎、脂膜炎、红斑狼疮、红斑、淋巴瘤、皮肤癌、Sweet综合征、Weber-Christian综合征、瘢痕、疣、冻疮)、骨骼疾病和关节疾病及骨骼肌疾病(各种形式的关节炎、各种形式的关节病、硬皮病)及其他伴随炎症或免疫学成分的疾病，例如肿瘤伴随综合征，在器官移植后的排斥反应的事件中，用于伤口愈合和血管发生、尤其是在慢性创伤的情况下。

[0283] 此外，本发明式(I)的化合物适用于治疗/或预防眼科疾病，例如，青光眼、血压正常的青光眼、高眼压及其组合、年龄相关性黄斑变性(AMD)、干性或非渗出性AMD、湿性或渗出性或新血管性AMD、脉络膜血管新生(CNV)、视网膜脱落、糖尿病性视网膜病变、视网膜色

素上皮细胞(RPE)的萎缩性病变、视网膜色素上皮细胞(RPE)的肥厚性病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉闭塞、脉络膜视网膜静脉闭塞、黄斑水肿、因视网膜静脉闭塞导致的黄斑水肿、在眼睛前部的血管生成(例如,在角膜炎、角膜移植或角膜移植术之后的角膜血管生成、因缺氧(过度配戴隐形眼镜)导致的角膜血管生成)、翼状胬肉结膜、视网膜水肿及视网膜内水肿。

[0284] 另外,本发明式(I)的化合物适用于治疗和/或预防由外伤性眼前房出血、眶周水肿、术后粘弹性保留、眼内炎症、使用皮质类固醇、瞳孔阻滞或先天性的原因导致的高眼压,和小梁切除术之后的眼压升高以及因术前条件导致的眼压升高。

[0285] 本发明进一步提供了本发明的化合物用于治疗和/或预防疾病——尤其是上文提及的疾病——的用途。

[0286] 本发明进一步提供了本发明的化合物用于制备用于治疗和/或预防疾病——尤其是上文提及的疾病——的药物的用途。

[0287] 本发明进一步提供了本发明的化合物用于治疗和/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化疾病及皮肤纤维化的方法中。

[0288] 本发明的化合物可以单独使用或者——如果需要——可与其他活性成分组合使用。因此,本发明进一步提供了药物,其包含至少一种本发明的化合物和一种或多种其他活性化合物,尤其用于治疗和/或预防上述疾病。适合于组合的活性化合物的优选实例包括:

[0289] 抑制信号传导级联的化合物,例如且优选选自激酶抑制剂,尤其选自酪氨酸激酶抑制剂和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;

[0290] 抑制细胞外基质的降解和改变的化合物,例如且优选基质金属蛋白酶(MMP)的抑制剂,尤其是溶基质素(stromelysin)、胶原酶、明胶酶及蛋白聚糖酶(在本上下文中,特别是MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11及MMP-13)的抑制剂及金属弹性蛋白酶(MMP-12)的抑制剂;

[0291] 阻断血清素与其受体结合的化合物,例如且优选5-HT_{2b}受体的拮抗剂;

[0292] 有机硝酸酯和NO供体,例如硝普钠、硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1,以及吸入性NO;

[0293] 不依赖于NO但依赖于血红素的可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物,例如尤其是在WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301及WO 03/095451中描述的化合物;

[0294] 不依赖于NO和血红素的可溶性鸟苷酸环化酶的激活物,例如尤其是在WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462及WO 02/070510中描述的化合物;

[0295] 前列腺环素类似物,例如且优选伊洛前列素(iloprost)、贝前列素(beraprost)、曲罗尼尔(treprostinil)或依前列醇(epoprostenol);

[0296] 抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)的化合物,例如,N,N'-二环己脲、12-(3-金刚烷-1-基脲基)十二烷酸或1-金刚烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}脲;

[0297] 影响心脏能量代谢的化合物,例如且优选乙莫克舍(etomoxir)、二氯乙酸盐、雷诺嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine);

[0298] 抑制环鸟苷酸(cGMP)和/或环腺苷酸(cAMP)降解的化合物,例如,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂,特别是PDE 5抑制剂,例如西地那非(sildenafil)、伐地那

非(vardenafil)及他达拉非(tadalafil)；

[0299] 抗血栓形成剂，例如且优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶作用物质(profibrinolytic substance)；

[0300] 降低血压的活性成分，例如且优选选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α受体阻滞剂、β受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂，以及ρ-激酶抑制剂和利尿剂；

[0301] 血管加压素受体拮抗剂，例如且优选考尼伐坦(conivaptan)、托伐普坦(tolvaptan)、利希普坦(lixivaptan)、莫扎伐普坦(mozavaptan)、沙他伐坦(satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070或BAY 86-8050；

[0302] 支气管扩张剂，例如且优选选自β肾上腺素受体激动剂，例如尤其是沙丁胺醇、异丙肾上腺素、奥西那灵(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、福莫特罗(formoterol)或沙美特罗(salmeterol)，或选自抗胆碱药，例如尤其是异丙托溴铵；

[0303] 抗炎剂，例如且优选选自糖皮质激素类，例如尤其是泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)或氟替卡松(fluticasone)；和/或

[0304] 改变脂类代谢的活性化合物，例如且优选选自甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂，例如且优选，HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR-a、PPAR-γ和/或PPAR-δ激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂及脂蛋白(a)拮抗剂。

[0305] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与激酶抑制剂组合使用，所述激酶抑制剂例如且优选硼替佐米(bortezomib)、卡纽替尼(canertinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、来妥替尼(lestaurtinib)、氯那法尼(lonafarnib)、哌加他尼(pegaptinib)、培利替尼(pelitinib)、司马沙尼(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、坦度替尼(tandutinib)、替匹法尼(tipifarnib)、伐他拉尼(vatalanib)、法舒地尔(fasudil)、氯尼达明(lonidamine)、来氟米特(leflunomide)、BMS-3354825或Y-27632。

[0306] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与血清素受体拮抗剂组合使用，所述血清素受体拮抗剂例如且优选PRX-08066。

[0307] 抗血栓形成剂优选应理解为意指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶作用物质的化合物。

[0308] 在一个优选的实施方案中，本发明的化合物与血小板聚集抑制剂组合给药，所述血小板聚集抑制剂例如且优选阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidin)或双嘧达莫(dipyridamole)。

[0309] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与凝血酶抑制剂组合给药，所述凝血酶抑制剂例如且优选希美加群(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、比伐卢定(bivalirudin)或克赛(clexane)。

[0310] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂组合给

药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如且优选替罗非班(tirofiban)或阿昔单抗(abciximab)。

[0311] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与Xa因子抑制剂组合给药,所述Xa因子抑制剂例如且优选利伐沙班(rivaroxaban)、DU-176b、非德沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺达肝素(fondaparinux)、依达肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、mLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0312] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物组合给药。

[0313] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与维生素K拮抗剂组合给药,所述维生素K拮抗剂例如且优选香豆素。

[0314] 降血压剂优选应理解为选自以下的化合物:钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α-受体阻滞剂、β-受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、ρ-激酶抑制剂及利尿剂。

[0315] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂组合给药,所述钙拮抗剂例如且优选硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、维拉帕米(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[0316] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与α-1-受体阻滞剂组合给药,所述α-1-受体阻滞剂例如且优选哌唑嗪(prazosin)。

[0317] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与β-受体阻滞剂组合给药,所述β-受体阻滞剂例如且优选普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布拉洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲吲洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazalol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、塞利洛尔(celiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carteolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈比洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[0318] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂组合给药,所述血管紧张素AII拮抗剂例如且优选洛沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embusartan)。

[0319] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂组合给药,所述ACE抑制剂例如且优选依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、喹那普利(quinapril)、培哚普利(perindopril)或川多普利(trandopril)。

[0320] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与内皮素拮抗剂组合给药,所述内皮素拮抗剂例如且优选波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安立生坦(ambrisentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

[0321] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂组合给药,所述肾素抑制剂例如且优选阿利吉仑(aliskiren)、SPP-600或SPP-800。

[0322] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂组合给药，所述盐皮质激素受体拮抗剂例如且优选螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)。

[0323] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与ρ激酶抑制剂组合给药，所述ρ激酶抑制剂例如且优选法舒地尔(fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095、SB-772077、GSK-269962A或BA-1049。

[0324] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与利尿剂组合给药，所述利尿剂例如且优选呋塞米(furosemide)。

[0325] 脂类代谢调节剂优选应理解为选自以下的化合物：CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂(例如HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂)、ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR-α激动剂、PPAR-γ激动剂和/或PPAR-δ激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂及脂蛋白(a)拮抗剂。

[0326] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与CETP抑制剂组合给药，所述CETP抑制剂例如且优选托塞曲匹(torcetrapib)(CP-529414)、JJT-705或CETP疫苗(Avant)。

[0327] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与甲状腺受体激动剂组合给药，所述甲状腺受体激动剂例如且优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS 26214)。

[0328] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂组合给药，所述他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂例如且优选洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗舒伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0329] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与鲨烯合成抑制剂组合给药，所述鲨烯合成抑制剂例如且优选BMS-188494或TAK-475。

[0330] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与ACAT抑制剂组合给药，所述ACAT抑制剂例如且优选阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP-797。

[0331] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与MTP抑制剂组合给药，所述MTP抑制剂例如且优选英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0332] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与PPAR-γ激动剂组合给药，所述PPAR-γ激动剂例如且优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0333] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与PPAR-δ激动剂组合给药，所述PPAR-δ激动剂例如且优选GW 501516或BAY 68-5042。

[0334] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂组合给药，所述胆固醇吸收抑制剂例如且优选依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马苷(pamaqueside)。

[0335] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与脂肪酶抑制剂组合给药，所述脂肪酶抑制剂例如且优选奥利司他(orlistat)。

[0336] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂组合给

药，所述聚合胆汁酸吸附剂例如且优选消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、colesolvam、考来胶(CholestaGel)或考来替兰(colestimide)。

[0337] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂组合给药，所述胆汁酸再吸收抑制剂例如且优选ASBT(＝IBAT)抑制剂，例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0338] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂组合给药，所述脂蛋白(a)拮抗剂例如且优选吉卡宾钙(gemcabene calcium)(CI-1027)或烟酸。

[0339] 本发明还提供包含至少一种本发明化合物，通常连同一种或多种惰性、非毒性、药学上合适的赋形剂的药物，并提供所述药物用于上述目的的用途。

[0340] 本发明的化合物可全身和/或局部地作用。为此，其可以适合的方式给药，例如通过口服、肠胃外、经肺、经鼻、经舌下、经舌、经颊、经直肠、经真皮、经皮、经结膜或经耳给药，或作为埋植剂或支架。

[0341] 本发明的化合物可以适合于这些给药途径的给药形式进行给药。

[0342] 用于口服给药的适合给药形式为这样的给药形式，即所述给药形式根据现有技术发挥功能、快速和/或以缓和方式释放本发明化合物并且含有呈结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明化合物，例如片剂(未包衣或包衣片剂，例如具有耐胃液包衣或延缓溶解的包衣或不溶性包衣的片剂，所述包衣控制本发明化合物的释放)、在口腔中迅速分解的片剂或膜剂/扁片剂(oblate)、膜剂/冻干剂、胶囊(例如，硬明胶或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬液剂、气雾剂或溶液剂。

[0343] 肠胃外给药可避免吸收步骤(例如，静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰内)或包括吸收(例如，吸入、肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)。适于肠胃外给药的给药形式包括以溶液剂、悬液剂、乳剂、冻干剂或无菌粉剂形式的注射剂和输注剂。

[0344] 对于其他给药途径，适合的实例为吸入药物(包括粉雾吸入剂、喷剂、气雾剂)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂；用于经舌、经舌下或经颊给药的片剂、膜剂/扁片剂或胶囊剂、栓剂、耳部或眼部制剂、阴道胶囊剂、水性悬液剂(洗液、振荡合剂(shaking mixture))、亲脂性悬液剂、软膏剂、乳膏剂(cream)、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、洒粉剂(dusting powder)、埋植剂或支架。

[0345] 优选口服或肠胃外给药，尤其是口服、静脉内及吸入给药。

[0346] 本发明的化合物可转化为上文提及的给药形式。这可用本身已知的方式，通过与惰性的、非毒性的、药学上合适的赋形剂混合来进行。这些赋形剂包括载体(例如，微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如，液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如，十二烷基硫酸钠、聚氧脱水山梨糖醇油酸酯)、粘合剂(例如，聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然的聚合物(例如，白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂，如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料，如铁氧化物)及风味和/或气味的矫味剂。

[0347] 通常，已经发现有利的是，在肠胃外给药的情况下，为获得有效的结果，给药量为约0.001至1mg/kg体重、优选约0.01至0.5mg/kg体重。在口服给药的情况下，所述剂量为约0.01至100mg/kg体重、优选约0.01至20mg/kg体重且最优选0.1至10mg/kg体重。

[0348] 然而，在某些情况下，可能有必要偏离所述用量，特别是根据体重、给药途径、个体对活性成分的响应、制剂的性质及进行给药的时间或间隔。因此，在某些情况下，低于上述

最小量可能是足够的，而在其他情况下，必须超过所述上限。当给予较大量时，建议可将这些剂量分成一天内几个单独的剂量。

[0349] 下列工作实施例说明了本发明。但本发明不限于这些实施例。

[0350] 除非另有说明，在下列试验和实施例中的百分比为重量百分比；份为重量份。除非另有说明，液体/液体溶液的溶剂比、稀释比及浓度数据，各自基于体积计。

[0351] A.实施例

[0352] 缩写：

[0353]	Ac	乙酰基
[0354]	aq.	含水的、水溶液
[0355]	br.d	宽双重峰(NMR)
[0356]	br.m	宽多重峰(NMR)
[0357]	br.s	宽单峰(NMR)
[0358]	br.t	宽三重峰(NMR)
[0359]	Ex.	实施例
[0360]	c	浓度
[0361]	cat.	催化的
[0362]	TLC	薄层色谱
[0363]	DCI	直接化学电离(在MS中)
[0364]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0365]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0366]	DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
[0367]	DMF	二甲基甲酰胺
[0368]	DMSO	二甲基亚砜
[0369]	EDC	N′-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0370]	ee	对映体过量
[0371]	eq.	当量
[0372]	ESI	电喷雾电离(在MS中)
[0373]	Et	乙基
[0374]	GC-MS	气相色谱-质谱联用
[0375]	h	小时
[0376]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐
[0377]	HOBt	1-羟基-1H-苯并三唑水合物
[0378]	HPLC	高压、高效液相色谱法
[0379]	conc.	浓缩的
[0380]	LC-MS	液相色谱-质谱联用
[0381]	Me	甲基
[0382]	min	分钟
[0383]	MS	质谱
[0384]	MTBE	甲基叔丁基醚

[0385] NMR 核磁共振光谱

[0386] Pd/C 在活性炭上的钯

[0387] Ph 苯基

[0388] PyBOP 苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐

[0389] quant. (产量中)定量的

[0390] rac 外消旋的、外消旋体

[0391] RT 室温

[0392] R_t 保留时间(在HPLC中)

[0393] tBu 叔丁基

[0394] tert 叔

[0395] TFA 三氟乙酸

[0396] TFAA 三氟乙酸酐

[0397] THF 四氢呋喃

[0398] TPPO 三苯基氧膦

[0399] UV 紫外光谱

[0400] v/v (溶液的)体积比

[0401] HPLC、GC-MS及LC-MS方法:

[0402] 方法1(LC-MS):仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μ 50×1mm;流动相A:1L水+0.25mL 99%浓度的甲酸,流动相B:1L乙腈+0.25mL 99%浓度的甲酸;梯度:0.0min 90%A→1.2min 5%A→2.0min 5%A;柱温:50℃;流速:0.40mL/min;UV检测:210-400nm。

[0403] 方法2(LC-MS):MS仪器类型:Micromass ZQ;HPLC仪器类型:HP 1100系列;UV DAD;柱:Phenomenex Gemini 3μ,30mm×3.00mm;流动相A:1L水+0.5m L 50%浓度的甲酸,流动相B:1L乙腈+0.5m L 50%浓度的甲酸;梯度:0.0min 90%A→2.5min 30%A→3.0min 5%A→4.5min 5%A;流速:0.0min 1m L/min,2.5min/3.0min/4.5min 2mL/min;柱温:50℃;UV检测:210nm。

[0404] 方法3(LC-MS):仪器:Agilent MS Quad 6150;HPLC:Agilent 1290;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8μ 50×2.1mm;流动相A:1L水+0.25mL 99%浓度的甲酸,流动相B:1L乙腈+0.25m L 99%浓度的甲酸;梯度:0.0min 90%A→0.3min 90%A→1.7min 5%A→3.0min 5%A;柱温:50℃;流速:1.20m L/min;UV检测:205-305nm。

[0405] 方法4(制备型HPLC):柱:Reprosil C18,10μm,250mm×30mm.流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:乙腈;流速:50mL/min;程序:0至6min:90%A/10%B;6min至27min:梯度至95%B;27min至38min:95%B;38min至39min:梯度至10%B;39min至43min(结束):60%A/40%B。梯度可轻微地变化。

[0406] 方法5(制备型HPLC):如方法4,除了使用Chromatorex C18 5μm,250x20mm柱。

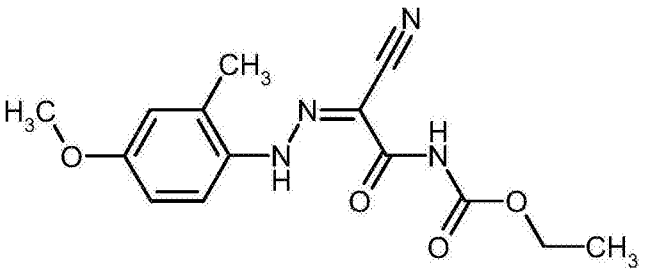
[0407] 方法6(LC-MS):仪器:配有Waters UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9μ50×1mm;流动相A:1L水+0.5mL 50%浓度的甲酸,流动相B:1L乙腈+0.5mL 50%浓度的甲酸;梯度:0.0min 97%A→0.5min 97%A→3.2min 5%A→4.0min 5%A;柱温:50℃;流速:0.3mL/min;UV检测:210nm。

[0408] 方法7(MS;ESI):仪器:Waters ZQ 2000;电喷雾电离;流动相A:1L水+0.25mL 99%浓度的甲酸,流动相B:1L乙腈+0.25mL 99%浓度的甲酸;25%A,75%B;流速:0.25mL/min。

[0409] 起始原料和中间体:

[0410] 实施例1A

[0411] {2-氰基-2-[2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)亚肼基]乙酰基}氨基甲酸乙酯

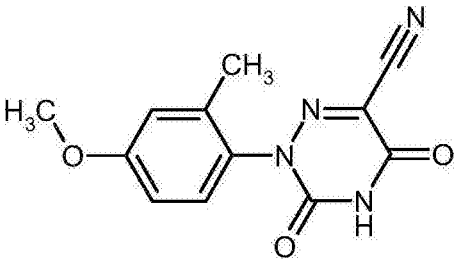
[0412] 

[0413] 将5.00g(36.45mmol)4-甲氧基-2-甲基苯胺于50mL 6N盐酸水溶液的溶液冷却至0℃。滴加2.51g(36.45mmol)亚硝酸钠于15mL水的溶液,使得反应温度不超过5℃。然后将该混合物在0℃下再搅拌30分钟。在另一个烧瓶中,将6.09g(39.0mmol)(氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯溶于150mL水中,加入30mL吡啶,并将该混合物冷却至0℃。在搅拌下缓慢地滴加预先制备的4-甲氧基-2-甲基苯胺的重氮盐溶液,然后将该反应混合物在RT下搅拌30分钟。将所形成的固体经抽滤滤出,用水洗涤,并在HV下干燥。得到7.42g(纯度64%)标题化合物。

[0414] LC-MS(方法2):R_t=2.05min.,m/z=305$(M+H)^+$

[0415] 实施例2A

[0416] 2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈

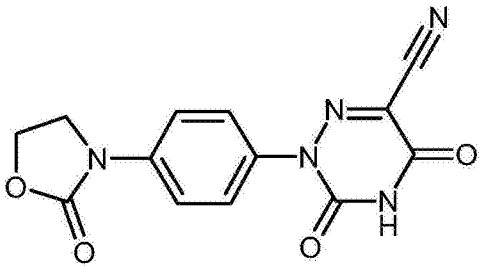
[0417] 

[0418] 将2.91g(27.5mmol)碳酸钠加入至7.4g实施例1A的粗产物于60mL水的悬浮液中,且将该混合物在100℃下加热2.5h。冷却至RT后,通过加入1N盐酸水溶液而将pH调节至pH=1。将所形成的固体经抽滤滤出,用石油醚洗涤,并在HV下干燥。得到4.46g(两步理论值的45%)标题化合物。

[0419] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.15(s,3H),3.79(s,3H),6.84-6.95(m,2H),7.27(d,1H),12.94(br.s,1H).

[0420] 实施例3A

[0421] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈

[0422] 

[0423] 溶液1的制备:将1.49g(9.54mmol)(氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯于5mL乙醇的溶液加入至3.44g(42.0mmol)乙酸钠于13mL水的溶液中,并将该混合物在RT下搅拌2h。

[0424] 溶液2的制备:依次将5mL乙醇、8mL水及1.2mL浓盐酸加入至1.70g(9.54mmol)3-(4-氨基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮(对于制备:参见WO2010/019903,第222页,方法38;或Farmaco Sci.Ed.(1969),179)中。将得到的混合物冷却至0℃,并缓慢地加入658g(9.54mmol)亚硝酸钠于5mL水的溶液,使得该反应温度不超过2℃。将得到的溶液在0℃下再搅拌30min。

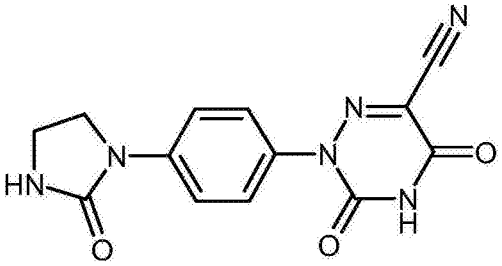
[0425] 将冷却的溶液2搅拌加入溶液1中,并将该混合物在RT下继续搅拌过夜,得到固体沉淀。加入40mL 6N盐酸水溶液,将该悬浮液再搅拌30min,并经抽滤滤出固体。将该固体用25mL水洗涤,使用50mL 2-丙醇搅拌并再次过滤。然后将该固体悬浮于80mL冰乙酸中。向该悬浮液中加入1.15g(14.0mmol)乙酸钠。将该混合物在回流温度下加热过夜。在冷却至RT后,将所得溶液倒入1L冰水中,并将该混合物搅拌10min。所形成的固体经抽滤滤出,并在HV下干燥。得到1.57g(理论值的55%)标题化合物。

[0426] LC-MS(方法1):R_t=0.70min.,m/z=300$(M+H)^+$

[0427] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=4.10(t,2H),4.47(t,2H),7.50(d,2H),7.70(d,2H),13.02(br.s,1H).

[0428] 实施例4A

[0429] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈

[0430] 

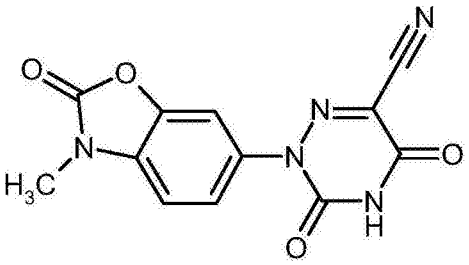
[0431] 类似于实施例3A,由500mg(2.82mmol)1-(4-氨基苯基)咪唑烷-2-酮(制备参见:P.Stabile等人,Tetrahedron Letters 2010,51(24),第3232-3235页)和441mg(2.82mmol)(氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯来制备标题化合物,区别在于将粗产物于冰乙酸的溶液完全通过制备型HPLC(方法4)来进行分离。得到173mg(理论值的16%,纯度80%)标题化合物。

[0432] LC-MS(方法1):R_t=0.58min.,m/z=299$(M+H)^+$

[0433] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.38-3.49(m,2H),3.88(dd,2H),7.37-7.43(m,2H),7.65-7.70(m,2H),12.98(br.s.,1H).

[0434] 实施例5A

[0435] 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈

[0436] 

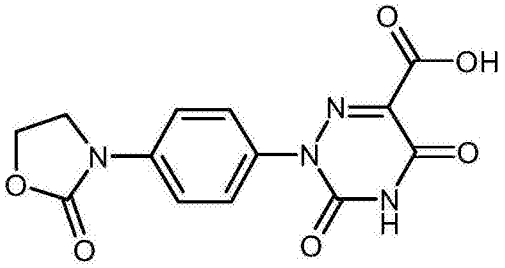
[0437] 类似于实施例3A,由1.53g(9.30mmol)6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮和1.45g(9.30mmol)(氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯来制备标题化合物并进行分离。得到0.82g(理论值的30%)标题化合物。

[0438] LC-MS(方法1):R_t=0.71min.,m/z=286$(M+H)^+$

[0439] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.38(s,3H),7.32-7.42(m,2H),7.48(d,1H),13.07(br.s,1H).

[0440] 实施例6A

[0441] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸

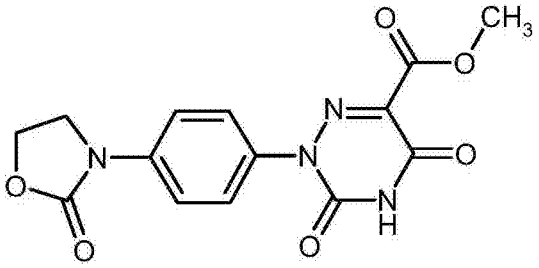
[0442] 

[0443] 将13.8mL冰乙酸和6.9mL浓盐酸加入至1.50g(5.01mmol)来自实施例3A的化合物中,并将该混合物在回流温度下加热2.5天。冷却至RT后,将200mL经冰冷却的水加入至该溶液中,并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机相经硫酸钠干燥。在旋转蒸发器上除去溶剂,将残余物在HV下干燥。得到1.20g标题化合物(根据LC-MS纯度约42%)。也将水相在旋转蒸发器上浓缩至干燥。残余物(380mg)含有约52%的标题化合物(LC-MS)。将两份残余物合并,并转化为相应的甲酯(参见实施例7A)。

[0444] LC-MS(方法1):R_t=0.23min.,m/z=319$(M+H)^+$

[0445] 实施例7A

[0446] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯

[0447] 

[0448] 将实施例6A中合并的残余物(1.58g)溶于100mL甲醇中,并向该悬浮液中滴加

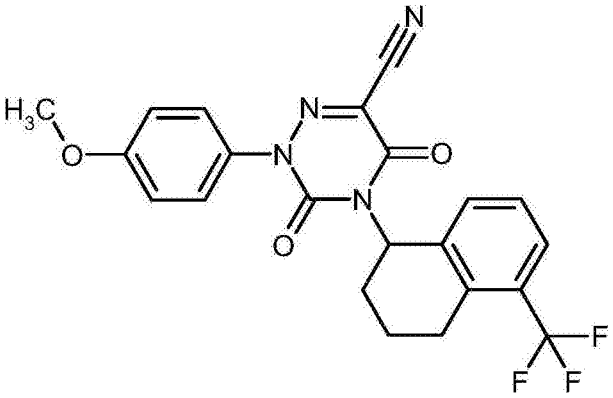
1.81mL亚硫酰氯。然后将该反应混合物回流加热过夜。冷却至RT后，加入100mL乙醚。将所形成的固体经抽滤滤出并在HV下干燥。得到418mg(两步的理论值的25％)标题化合物。

[0449] LC-MS(方法1)：R_t＝0.58min.，m/z＝333$(M+H)^+$

[0450] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝3.81(s，3H)，4.06-4.14(m，2H)，4.41-4.51(m，2H)，7.51(d，2H)，7.68(d，2H)，12.55(s，1H)。

[0451] 实施例8A

[0452] 2-(4-甲氧基苯基)-3，5-二氧代-4-[5-(三氟甲基)-1，2，3，4-四氢化萘-1-基]-2，3，4，5-四氢-1，2，4-三嗪-6-甲腈(外消旋体)

[0453] 

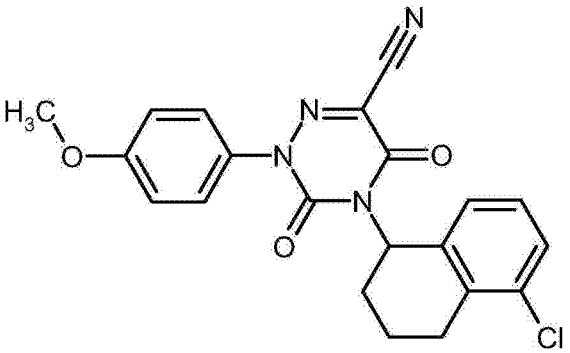
[0454] 首先将50.0mg(0.205mmol)2-(4-甲氧基苯基)-3，5-二氧代-2，3，4，5-四氢-1，2，4-三嗪-6-甲腈(制备：参见J.Slouka，Monatshefte für Chemie 1968，99(5)，第1808页)、53.1mg(0.25mmol)5-(三氟甲基)-1，2，3，4-四氢化萘-1-醇(外消旋体)及91.3mg(0.35mmol)三苯基膦加入1.22mL DMF与0.61mL THF中。在RT下，向该混合物中滴加65μL(0.33mmol)DIAD，并将得到的混合物在RT下搅拌1h。在冰冷却下加入1mL 1N盐酸水溶液。将该混合物再搅拌10min，然后直接通过制备型HPLC(方法5)进行分离。得到15mg(理论值的17％)标题化合物和17mg具有纯度为约60％的另一级分。

[0455] LC-MS(方法3)：R_t＝1.54min.，ESI-neg.m/z＝487$(M+HCOOH-H)^-$

[0456] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ[ppm]＝1.71-1.89(m，1H)，2.11-2.24(m，2H)，2.29-2.44(m，1H)，2.86-3.02(m，1H)，3.05-3.17(m，1H)，3.84(s，3H)，6.14-6.30(m，1H)，6.88-7.02(m，2H)，7.13(d，1H)，7.20-7.25(m，1H，部分被$CHCl_3$信号遮盖)7.34(d，2H)7.53(d，1H)。

[0457] 实施例9A

[0458] 4-(5-氯-1，2，3，4-四氢化萘-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)-3，5-二氧代-2，3，4，5-四氢-1，2，4-三嗪-6-甲腈(外消旋体)

[0459] 

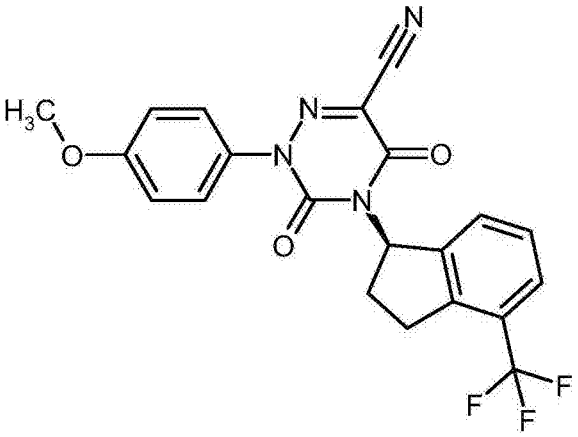
[0460] 类似于实施例8A，将50.0mg(0.205mmol)2-(4-甲氧基苯基)-3，5-二氧代-2，3，4，

5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(制备:参见J.Slouka,Monatshefte für Chemie 1968,99(5),第1808页)与44.9mg(0.25mmol)5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇(外消旋体)反应。得到24mg(理论值的28%)标题化合物。

[0461] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=1.70-1.88(m,1H),2.07-2.24(m,2H),2.31-2.44(m,1H),2.68-2.83(m,1H),3.05(br.d,1H),3.84(s,3H),6.12-6.24(m,1H),6.85(d,1H),6.96(d,2H),7.07(t,1H),7.23-7.27(m,1H,部分在$CHCl_3$信号下),7.34(d,2H).

[0462] 实施例10A

[0463] 2-(4-甲氧基苯基)-3,5-二氧代-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(R对映异构体)

[0464] 

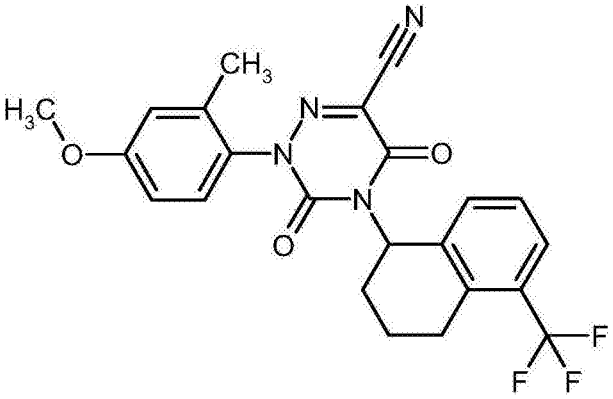
[0465] 类似于实施例8A,将50.0mg(0.205mmol)2-(4-甲氧基苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(制备:参见J.Slouka,Monatshefte für Chemie 1968,99(5),第1808页)与49.7mg(0.25mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇(S对映异构体)反应。得到17mg(理论值的18%)标题化合物。

[0466] LC-MS(方法1):R_t=1.22min.,ES neg.m/z=473$(M+HCOOH-H)^-$

[0467] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=2.38-2.50(m,1H),2.63-2.72(m,1H),3.11-3.27(m,1H),3.51-3.64(m,1H),3.84(s,3H),6.48-6.59(m,1H),6.97(d,2H),7.29-7.38(m,4H),7.50-7.59(m,1H).

[0468] 实施例11A

[0469] 2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-4-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(外消旋体)

[0470] 

[0471] 类似于实施例8A,将50.0mg(0.194mmol)来自实施例2A的2-(4-甲氧基-2-甲基苯

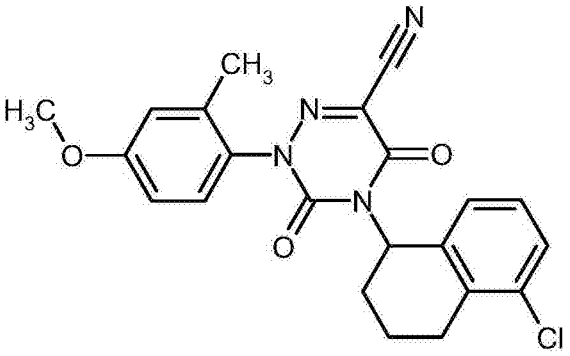
基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈与50.2mg(0.23mmol)5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇(外消旋体)反应。得到20mg(理论值的23%)标题化合物。

[0472] LC-MS(方法1):R_t=1.29min.,ES neg.m/z=501$(M+HCOOH-H)^-$

[0473] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=1.71-1.87(m,1H),2.07(br.s,3H),2.13-2.25(m,2H),2.28-2.42(m,1H),2.86-2.98(m,1H),3.05-3.15(m,1H),3.81(s,3H),6.15-6.28(m,1H),6.75-6.86(m,2H),7.12(dd,2H),7.19-7.25(m,1H),7.47-7.58(m,1H).

[0474] 实施例12A

[0475] 4-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三条6-甲腈(外消旋体)

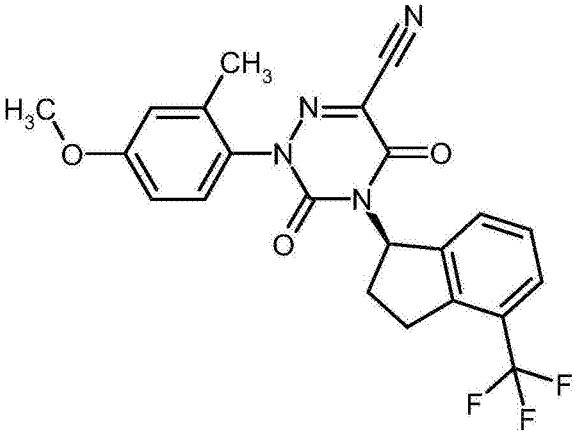
[0476] 

[0477] 类似于实施例8A,将50.0mg(0.194mmol)来自实施例2A的2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈与42.4mg(0.23mmol)5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇(外消旋体)反应。得到38mg(理论值的36%,纯度77%)标题化合物。

[0478] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=1.71-1.86(m,1H),2.03-2.21(m,5H),2.30-2.43(m,1H),2.65-2.80(m,1H),2.98-3.10(m,1H),3.81(s,3H),6.10-6.23(m,1H),6.75-6.88(m,3H),7.07(s,1H),7.12-7.17(m,1H),7.22-ca.7.27(m,1H,部分在氯仿信号下).

[0479] 实施例13A

[0480] 2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(R对映异构体)

[0481] 

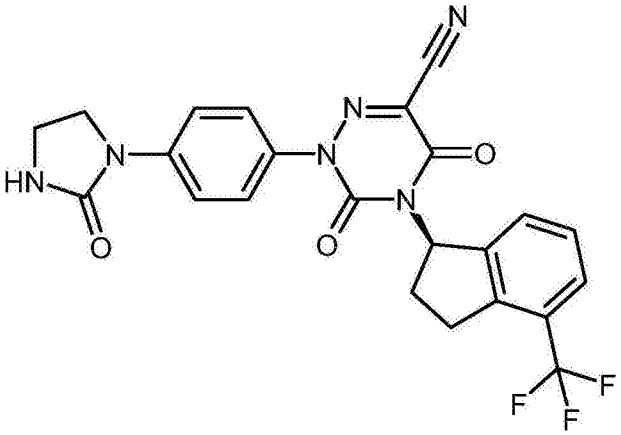
[0482] 类似于实施例8A,将50.0mg(0.194mmol)来自实施例2A的2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈与52.2mg(0.23mmol,纯度90%)(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇(S对映异构体)反应。得到38mg(理论值的40%,纯度90%)标题化合物。

[0483] LC-MS(方法1):R_t=1.25min.,ES neg.m/z=487(M+HCOOH-H)$^-$

[0484] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=2.09(s,3H),2.36-2.48(m,1H),2.64-2.72(m,1H),3.12-3.25(m,1H),3.49-3.62(m,1H),3.81(s,3H),6.52(dd,1H),6.79-6.85(m,2H),7.14(d,1H),7.28-7.34(m,2H),7.54(d,1H).

[0485] 实施例14A

[0486] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(R对映异构体)

[0487] 

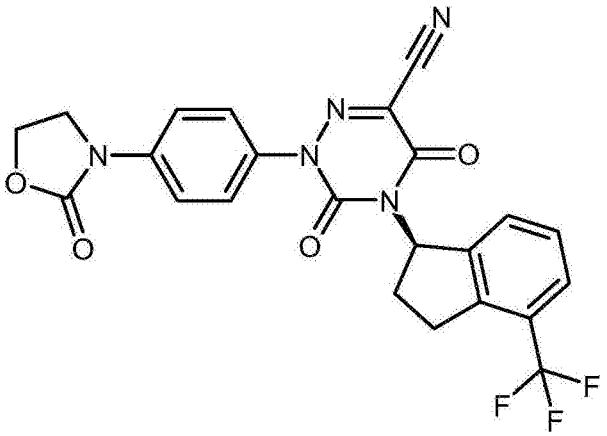
[0488] 类似于实施例8A,将100.0mg(0.34mmol)来自实施例4A的化合物与81.4mg(0.40mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇(S对映异构体)反应。得到73mg(理论值的38%,纯度85%)标题化合物。

[0489] LC-MS(方法1):R_t=1.07min.,m/z=483(M+H)$^+$

[0490] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=2.38-2.51(m,1H),2.60-2.76(m,1H),3.11-3.27(m,1H),3.50-3.71(m,3H),3.88-4.13(m,2H),4.72(br.s.,1H),6.53(dd,1H),7.29-7.35(m,2H),7.40(d,2H),7.51-7.58(m,1H),7.65-7.70(m,2H).

[0491] 实施例15A

[0492] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(R对映异构体)

[0493] 

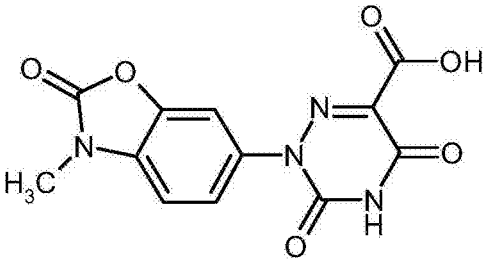
[0494] 类似于实施例8A,将60.0mg(0.20mmol)来自实施例3A的化合物与48.6mg(0.24mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇(S对映异构体)反应。得到35mg(理论值的36%)标题化合物。

[0495] LC-MS(方法1):R_t=1.12min.,ES neg.m/z=528(M+HCOOH-H)$^-$

[0496] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=2.39-2.50(m,1H),2.63-2.72(m,1H),3.14-3.26(m,1H),3.52-3.64(m,1H),4.09(dd,2H),4.53(dd,2H),6.53(dd,1H),7.30-7.34(m,2H),7.47(d,2H),7.52-7.58(m,1H),7.66-7.70(m,2H).

[0497] 实施例16A

[0498] 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸

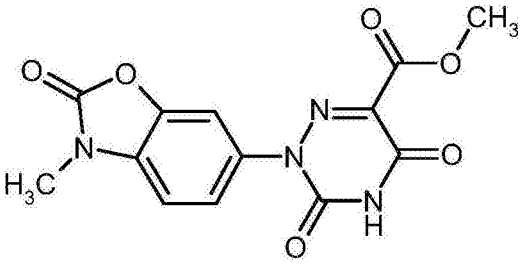
[0499] 

[0500] 将620mg(2.17mmol)来自实施例5A的化合物于6mL冰乙酸和3mL浓盐酸在回流温度下搅拌2天。冷却至RT后,将该反应混合物用50mL水稀释,并且在10min后将所形成的固体经抽滤滤出。在HV下干燥该产物。得到502mg(理论值的75%)标题化合物。

[0501] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.38(s,3H),7.32-7.41(m,2H),7.52(d,1H),12.55(br.s,1H),13.70(br.s,1H).

[0502] 实施例17A

[0503] 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯

[0504] 

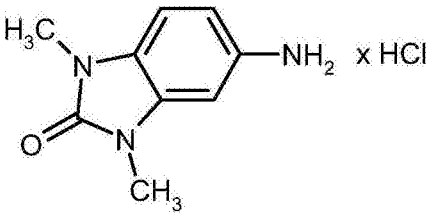
[0505] 将550μL(7.56mmol)亚硫酰氯加入至460mg(1.51mmol)来自实施例16A的化合物于20mL甲醇的悬浮液中,并将该混合物在回流温度下加热过夜。然后在旋转蒸发器上除去所有挥发性成分。将残余物用少量乙醚研磨,经抽滤过滤并在HV下干燥。得到475mg(理论值的99%)标题化合物。

[0506] LC-MS(方法1):R_t=0.58min.,m/z=319(M+H)$^+$

[0507] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.38(s,3H),3.81(s,3H),7.36(s,2H),7.51(s,1H),12.59(s,1H).

[0508] 实施例18A

[0509] 5-氨基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐

[0510] 

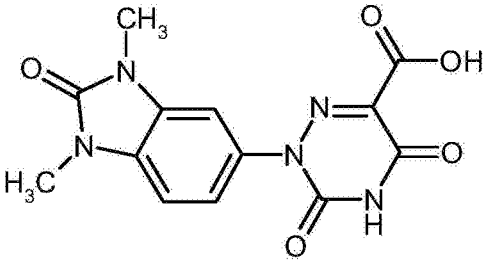
[0511] 在RT和氢标准压力下，将33.2g(160mmol)1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(制备：参见WO 2007/120339，实施例2，第33页)于1790mL乙醇在8.8g钯催化剂(10％在活性碳上，用50％水润湿)的存在下进行氢化。在6h后完成转化后，通过硅藻土过滤除去催化剂。将45mL氯化氢溶液(4N的二噁烷溶液)加入至该滤出液中，并将该混合物在旋转蒸发器上浓缩至干燥。将残余物在HV下进一步干燥。得到31.8g(理论值的91％)标题化合物。

[0512] LC-MS(方法1)：R_t＝0.18min；m/z＝178$(M+H)^+$.

[0513] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝3.33(s,3H)，3.34(s,3H)，7.06-7.15(m,2H)，7.23(d,1H)，10.29(br.s,3H).

[0514] 实施例19A

[0515] 2-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸

[0516] 

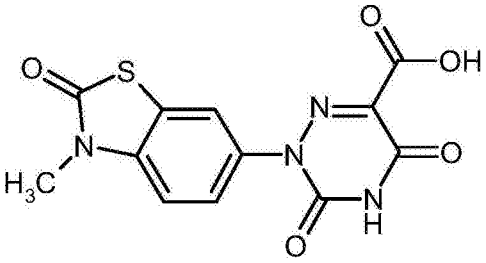
[0517] 将3.65g(23.4mmol)(氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯于10mL乙醇的溶液加入至8.5g(103mmol)乙酸钠于25mL水的溶液中，并将该混合物在RT下搅拌2h。在另一烧瓶中，将5.00g(23.4mmol)来自实施例18A的化合物悬浮于10mL乙醇中。依次加入15mL水和3mL浓盐酸。将该混合物冷却至0℃，并缓慢地加入1.62g(23.4mmol)亚硝酸钠于5mL水的溶液，使得温度不超过2℃。在加入结束时，将该溶液在0℃下再搅拌30min，然后搅拌加入至预先制备的(氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯溶液中。该反应混合物在RT下搅拌过夜。将所形成的悬浮液用80mL 6N盐酸水溶液稀释并搅拌10min。将固体经抽滤滤出，用少量水洗涤，再与200mL 2-丙醇一起搅拌，并再次滤出。将该固体悬浮于100mL冰乙酸中，并加入2.9g(35.1mmol)乙酸钠。该混合物在回流温度下加热过夜。少量样品的LC-MS显示为中间体2-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(方法1，R_t＝0.62min；m/z＝299$(M+H)^+$)。将该混合物稍微冷却(至约95℃)，加入19mL浓盐酸，并将该混合物回流加热3天，同时通过LC-MS监测该反应。在完全水解后，使该混合物冷却至RT，然后加入至1.5L冰水中。将所形成的固体滤出，用乙醚洗涤，并在HV下干燥。得到4.10g(理论值的54％)标题化合物。

[0518] LC-MS(方法6)：R_t＝0.51min；m/z＝318$(M+H)^+$.

[0519] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝3.37(s,3H)，7.16-7.27(m,2H)，7.30(d,iH)，12.54(br.s,1H)，13.67(br.s,1H).(一个甲基的信号可能隐藏在水信号下).

[0520] 实施例20A

[0521] 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸

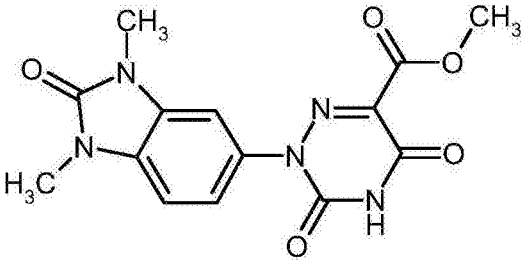
[0522] 

[0523] 类似于实施例19A,标题化合物由2.50g(13.9mmol)6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮(J.Het.Chem.1992,29(5),第1069-1076页,实施例8b)和2.17g(13.9mmol)(氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯来制备。收率:2.24g(理论值的50%)。

[0524] MS(方法7):ESpos.:m/z=321$(M+H)^+$.

[0525] 实施例21A

[0526] 2-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯

[0527] 

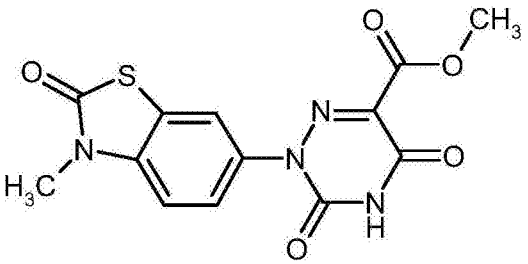
[0528] 类似于实施例17A,将在75mL甲醇中的1.86g(5.86mmol)来自实施例19A的化合物与2.13mL(29.1mmol)亚硫酰氯反应。得到2.0g(理论值的94%)标题化合物。

[0529] LC-MS(方法1):R_t=0.54min;m/z=331$(M+H)^+$.

[0530] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.37(s,3H),3.81(s,3H),7.15-7.21(m,1H),7.22-7.27(m,1H),7.29(d,1H),12.56(s,1H).(一个甲基的信号可能隐藏在水信号下).

[0531] 实施例22A

[0532] 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯

[0533] 

[0534] 类似于实施例17A,将在89mL甲醇中的2.24g(6.99mmol)来自实施例20A的化合物与2.55mL(34.9mmol)亚硫酰氯反应。得到2.10g(理论值的75%,纯度83%)标题化合物。

[0535] LC-MS(方法1):R_t=0.69min;m/z=335$(M+H)^+$.

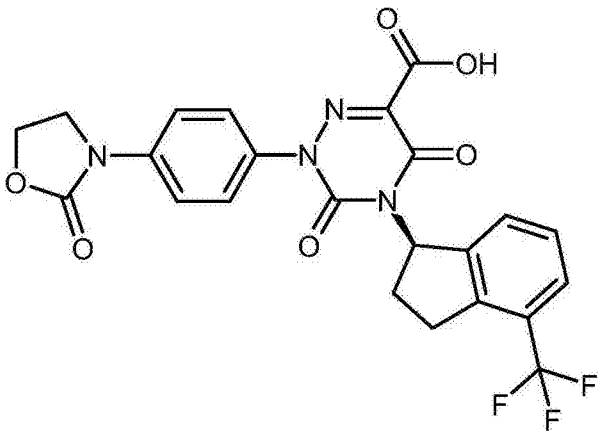
[0536] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.44(s,3H),3.81(s,3H),7.43(d,1H),7.52

(dd,1H),7.82(d,1H),12.60(br.s,1H).

[0537] 工作实施例：

[0538] 实施例1：

[0539] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸(R对映异构体)

[0540] 

[0541] 将在2mL冰乙酸中的32mg(66μmol)来自实施例15A的化合物与1mL浓盐酸在回流温度下加热1h。在冷却至RT后,将全部反应混合物通过制备型HPLC(方法5)进行分离。得到22mg(理论值的66%)标题化合物。

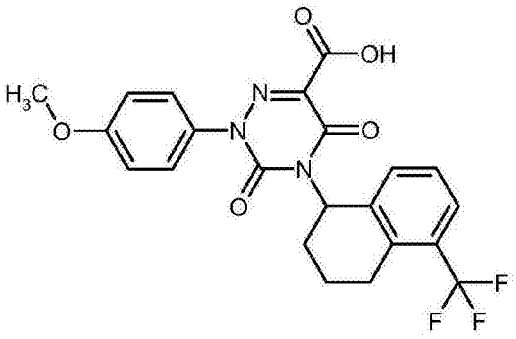
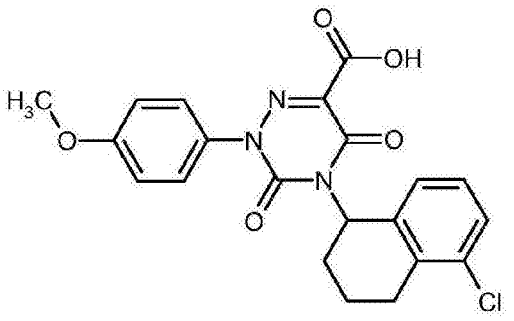
[0542] LC-MS(方法1):R_t=0.94min;m/z=503$(M+H)^+$.

[0543] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=2.43-2.55(m,1H),2.64-2.76(m,1H),3.16-3.30(m,1H),3.53-3.66(m,1H),4.05-4.13(m,2H),4.49-4.57(m,2H),6.60(dd,1H),7.30-7.38(m,2H),7.49-7.61(m,3H),7.68(d,2H).

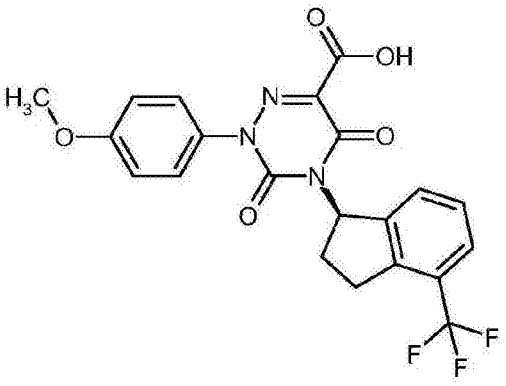
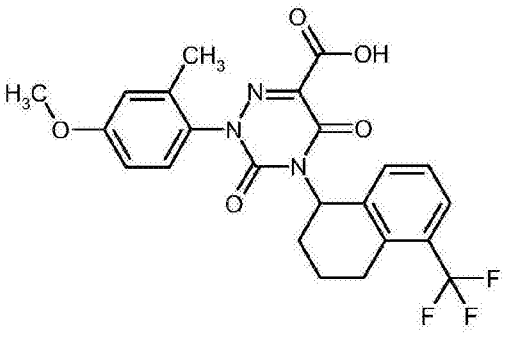
[0544] 下列表1中的化合物(实施例2至8)按照类似于实施例1的方法由相应的前体制备,其中反应时间通过HPLC或LC-MS监测反应来确定。表1中给出的所有LC-MS数据均根据方法1进行测量。

[0545] 表1：

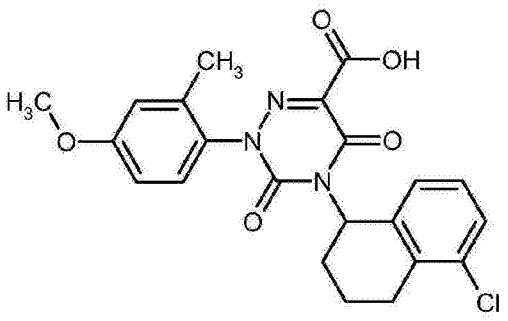
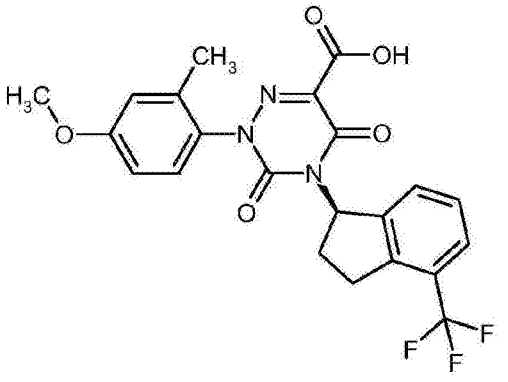
[0546]

实施例	IUPAC 名称/结构 （收率）	前体	分析数据
2	2-(4-甲氧基苯基)-3,5-二氧代-4-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（外消旋体）  （理论值的 71%）	实施例 8A	LC-MS: R_t = 1.10 min., m/z = 462 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.76 - 1.90 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 2.34 - 2.49 (m, 1H), 2.90 - 3.03 (m, 1H), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.25 - 6.35 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H, 部分在氯仿信号下) 7.41 (br. d, 2H), 7.53 - 7.58 (m, 1H).
3	4-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（外消旋体）  （理论值的 61%）	实施例 9A	LC-MS: R_t = 1.08 min, ES neg. m/z = 426 $(M-H)^-$ ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.75 - 1.90 (m, 1H), 2.11 - 2.28 (m, 2H), 2.36 - 2.50 (m, 1H), 2.70 - 2.83 (m, 1H), 3.08 (br. d, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.20 - 6.30 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.96 (br. d, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.28 (d, 1H, 部分在氯仿信号下) 7.41 (br. d, 2H).

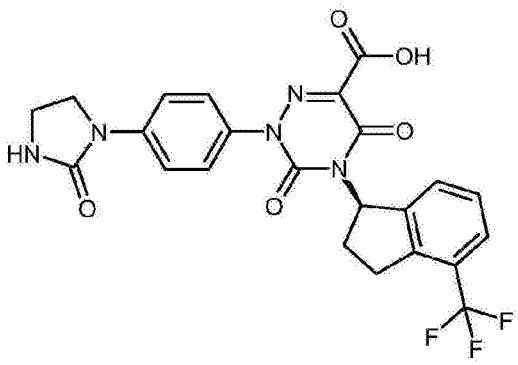
[0547]

实施例	IUPAC 名称/结构 （收率）	前体	分析数据
4	2-(4-甲氧基苯基)-3,5-二氧代-4-[(1*R*)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（*R* 对映异构体）  （理论值的 60%）	实施例 10A	LC-MS: R_t = 1.06 min., m/z = 448 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 2.43 - 2.55 (m, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 3.17 - 3.29 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.61 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.54 - 7.61 (m, 1H).
5	2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-4-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（外消旋体）  （理论值的 61%）	实施例 11A	LC-MS: R_t = 1.14 min., m/z = 476 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.08 (br. s., 3H), 2.15 - 2.28 (m, 2H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 3.06 - 3.18 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.25 - 6.34 (m, 1H), 6.76 - 6.84 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.54 (d, 1H).

[0548]

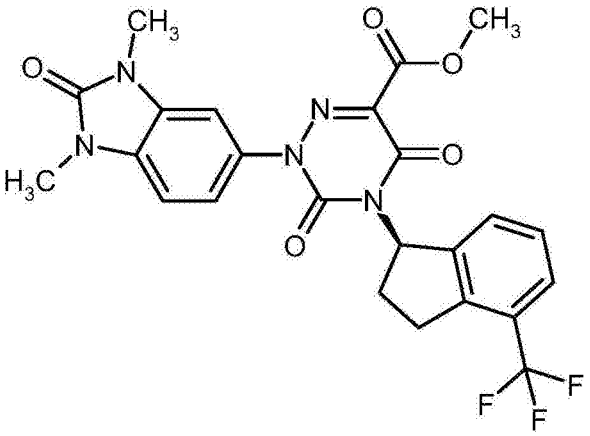
实施例	IUPAC 名称/结构 （收率）	前体	分析数据
6	4-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（外消旋体）  （理论值的 98%）	实施例 12A	LC-MS: R_t = 1.11 min., m/z = 442 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.73 - 1.89 (m, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 2.14 - 2.25 (m, 2H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 2.68 - 2.81 (m, 1H), 3.06 (br. d, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.24 (dd, 1H), 6.74 - 6.86 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H, 部分在 $CHCl_3$ 信号下)
7	2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二氧代-4-[(1*R*)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（*R* 对映异构体）  （理论值的 70%）	13A	LC-MS: R_t = 1.06 min., m/z = 462 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 2.10 (br. s, 3H), 2.42 - 2.54 (m, 1H), 2.65 - 2.77 (m, 1H), 3.16 - 3.29 (m, 1H), 3.52 - 3.64 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.60 (dd, 1H), 6.77 - 6.84 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.56 (d, 1H).

[0549]

实施例	IUPAC 名称/结构 （收率）	前体	分析数据
8	3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-4-[(1*R*)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（*R*对映异构体）  （理论值的 41%）	14A	LC-MS: R_t = 0.91 min., m/z = 502 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 2.44 - 2.55 (m, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 3.16 - 3.30 (m, 1H), 3.53 - 3.67 (m, 3H), 3.96 (dd, 2H), 4.90 (br. s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.67 (d, 2H).

[0550] 实施例9

[0551] 2-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3,5-二氧代-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯(R对映异构体)

[0552] 

[0553] 首先将100mg(302μmol)来自实施例21A的化合物和79.3mg(392μmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇及261.3mg(1mmol)三苯基膦加入3mLTHF与3mL DMF中。再滴加89μL(453μmol)DIAD,并将该混合物在RT下搅拌2h。然后将全部反应混合物通过制备型HPLC(方法5)进行分离。得到85mg(理论值的55%)标题化合物。

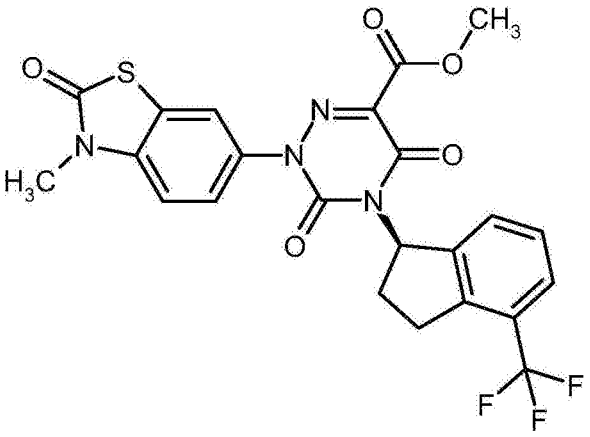
[0554] LC-MS(方法1):R_t=1.07min.,m/z=516$(M+H)^+$.

[0555] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_2Cl_2):δ[ppm]=2.36-2.51(m,1H),2.57-2.72(m,1H),3.11-

3.24(m,1H),3.39(s,3H),3.41(s,3H),3.46-3.58(m,1H),3.91(s,3H),6.55(dd,1H),6.99-7.08(m,2H),7.13-7.18(m,1H),7.29-7.40(m,2H),7.54(d,1H).

[0556] 实施例10

[0557] 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-3,5-二氧代-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯(R对映异构体)

[0558] 

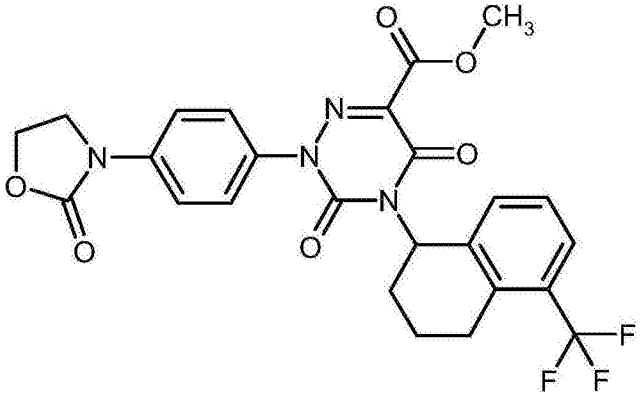
[0559] 类似于实施例9,将100mg(0.29mmol)来自实施例22A的化合物与156mg(598μmol)三苯基膦、106μL(538μmol)DIAD及66.5mg(0.33mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇(S对映异构体)反应。得到50mg(理论值的30%)标题化合物。

[0560] LC-MS(方法1):R_t=1.17min.,m/z=519$(M+H)^+$.

[0561] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_2Cl_2):δ[ppm]=2.38-2.50(m,1H),2.58-2.71(m,1H),3.12-3.25(m,1H),3.45(s,3H),3.43-3.58(m,1H),3.91(s,3H),6.54(dd,1H),7.12(d,1H),7.28-7.39(m,2H),7.46(dd,1H),7.54(d,1H),7.58(d,1H).

[0562] 实施例11

[0563] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯(外消旋体)

[0564] 

[0565] 将150mg(451μmol)来自实施例7A的化合物和117.1mg(542μmol)5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇(外消旋体)及201.3mg(767μmmol)三苯基膦溶于3.1mL THF与6.2mL DMF中。滴加142μL(722μmol)DIAD,并将该混合物在RT下搅拌2h。然后将全部反应混合物通过制备型HPLC(方法5)进行分离。得到102mg(理论值的43%)标题化合物。

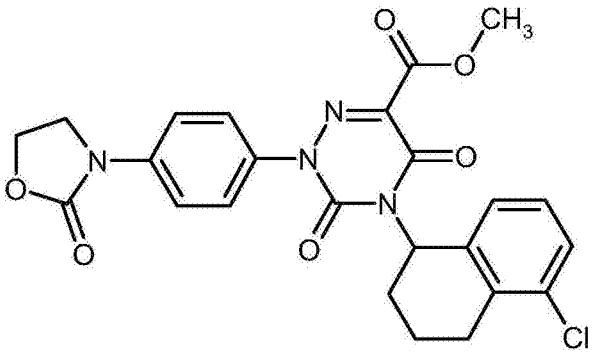
[0566] LC-MS(方法1):R_t=1.15min.,m/z=531$(M+H)^+$.

[0567] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_2Cl_2):δ[ppm]=1.73-1.88(m,1H),2.11-2.23(m,2H),2.31-

2.44(m,1H),2.88-3.00(m,1H),3.05-3.15(m,1H),3.91(s,3H),4.03-4.09(m,2H),4.45-4.52(m,2H),6.18-6.27(m,1H),7.18-7.27(m,2H),7.46-7.55(m,3H),7.66(d,2H).

[0568] 实施例12

[0569] 4-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯(外消旋体)

[0570] 

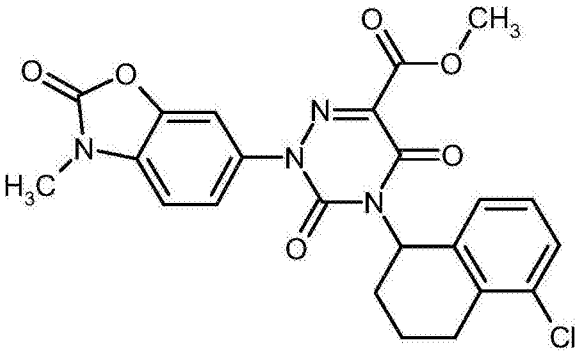
[0571] 类似于实施例11,在Mitsunobu条件下,将150mg(0.45mmol)来自实施例7A的化合物与90.9mg(0.54mmol)5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇反应。得到140mg(理论值的62%)标题化合物。

[0572] LC-MS(方法1):R_t=1.13min.,m/z=497$(M+H)^+$.

[0573] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_2Cl_2):δ[ppm]=1.72-1.88(m,1H),2.06-2.21(m,3H),2.33-2.46(m,1H),2.68-2.80(m,1H),2.99-3.09(m,1H),3.91(s,3H),4.03-4.09(m,2H),4.49(t,2H),6.12-6.23(m,1H),6.92(d,1H),7.08(t,1H),7.25(d,1H),7.50(d,2H),7.66(d,2H).

[0574] 实施例13

[0575] 4-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯(外消旋体)

[0576] 

[0577] 类似于实施例11,将150mg(0.47mmol)来自实施例17A的化合物、210mg(801μmol)三苯基膦基及148μL(754μmol)DIAD与103.3mg(570μmol)5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇(外消旋体)反应。得到140mg(理论值的62%)标题化合物。

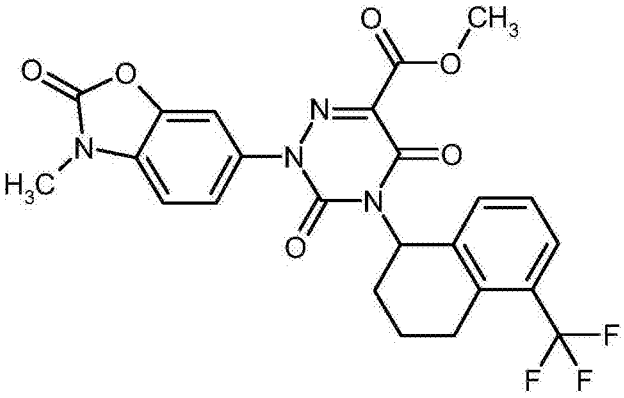
[0578] LC-MS(方法1):R_t=1.14min.,m/z=483$(M+H)^+$.

[0579] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_2Cl_2):δ[ppm]=1.73-1.88(m,1H),2.06-2.22(m,1H),2.31-2.45(m,1H),2.67-2.79(m,1H),3.04(br.d,1H),3.41(s,3H),3.92(s,3H),6.11-6.23(m,1H),6.92(d,1H),7.01-7.12(m,2H),7.26(d,1H),7.31-7.44(m,2H).

[0580] 实施例14

[0581] 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3,5-二氧代-4-[5-(三氟甲

基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯(外消旋体)

[0582] 

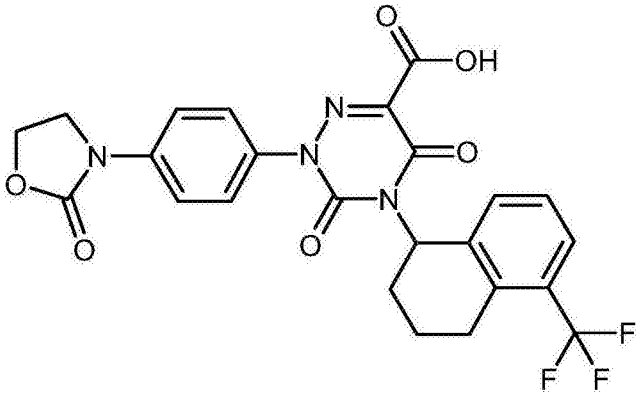
[0583] 类似于实施例11,将150mg(0.47mmol)来自实施例17A的化合物、210mg(801μmol)三苯基膦及148μL(754μmol)DIAD与122.3mg(570μmol)5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇(外消旋体)反应。得到135mg(理论值的55%)标题化合物。

[0584] LC-MS(方法1):R_t=1.16min.,m/z=517$(M+H)^+$.

[0585] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_2Cl_2):δ[ppm]=1.73-1.88(m,1H),2.12-2.23(m,2H),2.30-2.44(m,1H),2.87-2.99(m,1H),3.04-3.15(m,1H),3.41(s,3H),3.92(s,3H),6.18-6.27(m,1H),7.04(d,1H),7.18-7.27(m,2H),7.31-7.38(m,2H),7.53(d,1H).

[0586] 实施例15

[0587] 3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸(外消旋体)

[0588] 

[0589] 将90mg(0.17mmol)来自实施例11的化合物于3mL冰乙酸/浓盐酸2:1(v/v)在回流温度下加热2h。冷却至RT后,将该混合物用2.5mL DMSO和2.5mL乙腈稀释,并通过制备型HPLC(方法5)直接进行分离。得到59mg(理论值的67%)标题化合物。

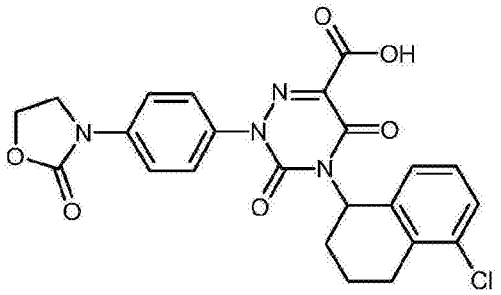
[0590] LC-MS(方法1):R_t=1.16min.,m/z=517$(M+H)^+$.

[0591] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_2Cl_2):δ[ppm]=1.76-1.89(m,1H),2.14-2.27(m,2H),2.33-2.44(m,1H),2.90-3.01(m,1H),3.13(d,1H),4.03-4.11(m,2H),4.49(dd,2H),6.25-6.34(m,1H),7.15-7.21(m,1H),7.23-7.30(m,1H),7.51-7.58(m,3H),7.69(d,2H),11.93(br.s,1H).

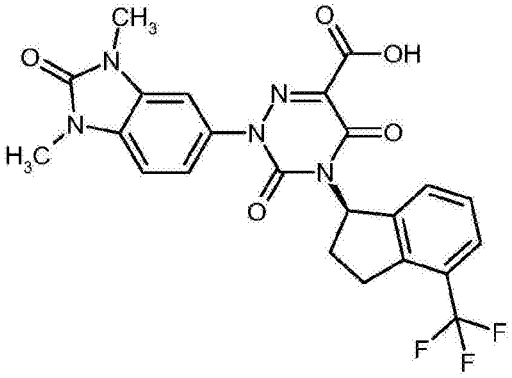
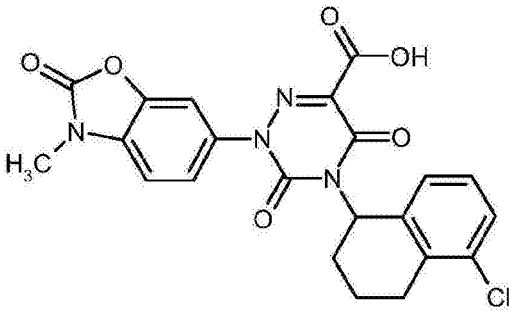
[0592] 下列表2的化合物(实施例16至19)按照类似于实施例1的方法由相应的前体在酸性水解条件下制备:

[0593] 表2:(所有LC-MS数据均根据方法1进行测量)

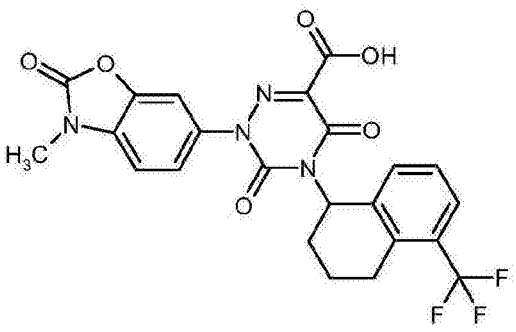
[0594]

实施例	IUPAC 名称/结构 （收率）	前体	分析数据
16	4-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-3,5-二氧代-2-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（外消旋体）  （理论值的 65%）	实施例 12	LC-MS: R_t = 0.99 min., m/z = 483 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 3.07 (br. d, 1H), 4.03 - 4.11 (m, 2H), 4.49 (dd, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.55 (br. d, 2H), 7.69 (d, 2H), 12.0 (br.s,1H).

[0595]

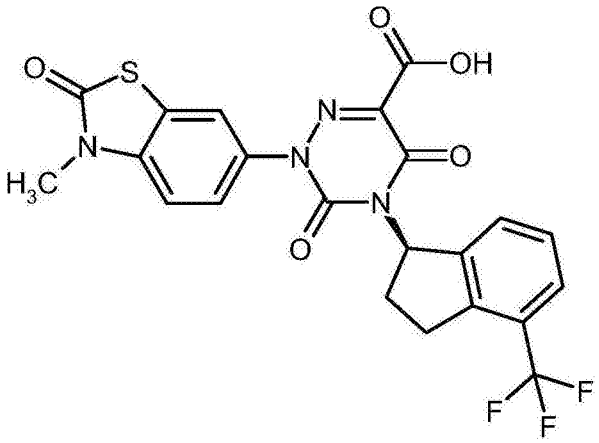
实施例	IUPAC 名称/结构 （收率）	前体	分析数据
17	2-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3,5-二氧代-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸(*R* 对映异构体)  （理论值的 69%）	实施例 9	LC-MS: R_t = 0.92 min., m/z = 502 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 2.43 - 2.54 (m, 1H), 2.65 - 2.77 (m, 1H), 3.16 - 3.28 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.58 (d, 1H).
18	4-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（外消旋体）  （理论值的 80%）	实施例 13	LC-MS: R_t = 2.29 min., m/z = 469 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 2H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 3.07 (br. d, 1H), 3.42 (s, 3H), 6.25 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 12.00 (br.s, 1H).

[0596]

实施例	IUPAC 名称/结构 （收率）	前体	分析数据
19	2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3,5-二氧代-4-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸（外消旋体）  （理论值的 64%）	实施例 14	LC-MS: R_t = 1.02 min., m/z = 503 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.76 - 1.89 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 1H), 2.32 - 2.44 (m, 1H), 2.89 - 3.00 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.41 (s, 1H), 6.25 - 6.33 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 7.56 (d, 1H).

[0597] 实施例20

[0598] 2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-3,5-二氧代-4-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸(R对映异构体)

[0599] 

[0600] 将95mg(0.18mmol)来自实施例10的化合物于1.9mL冰乙酸/浓盐酸2:1(v/v)在回流温度下加热2h。冷却至RT后,将该混合物用50mL水稀释,并剧烈搅拌5分钟。将所形成的固体经抽滤滤出,用乙醚洗涤,并在HV下干燥。得到58mg(理论值的63%)标题化合物。

[0601] LC-MS(方法1):R_t=0.99min.,m/z=505$(M+H)^+$.

[0602] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_2Cl_2):δ[ppm]=2.33-2.44(m,1H),2.57-2.69(m,1H),3.09-3.20(m,1H),3.38(s,3H),3.46(dd,1H),6.52(dd,1H),7.07(d,1H),7.24-7.33(m,2H),7.43(dd,1H),7.47-7.53(m,1H),7.56(d,1H).

[0603] B.药理学功效评估

[0604] 本发明的化合物的药理学活性可在以下测定法中示出：

[0605] 缩写：

[0606]

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH_2	1-[N-(3-氨基苯甲酰基)组氨酰脯氨酰苯丙氨酰亮氨酰基-N^6-(2,4-二硝基苯基)赖氨酸
AMC	7-酰氨基-4-甲基香豆素
BNP	脑钠素
BSA	牛血清白蛋白
CHAPS	3-[(3-胆酰胺基丙基)二甲基铵]-1-丙烷磺酸酯
HEPES	*N*-(2-羟乙基)哌嗪-*N*'-2-乙磺酸
IC	抑制浓度
MeOSuc	甲氧基琥珀酰基
NADP	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
PBS	磷酸缓冲盐溶液
PEG	聚乙二醇
v/v	(溶液的)体积比
w/v	(溶液的)重量与体积比

[0607] B-1.类糜蛋白酶的酶法测定

[0608] 所用的酶源是重组人类糜蛋白酶(在HEK293细胞中表达)或由仓鼠的舌中纯化的类糜蛋白酶。糜蛋白酶所用的底物为Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH_2。对于测定，将1μL测试物质于DMSO中的50倍浓缩液、24μL酶溶液(稀释1:80 000人或1:4000仓鼠)及25μL底物溶液(最终浓度10μM)于测定缓冲液(Tris 50mM(pH 7.5)、氯化钠150mM、BSA 0.10％、Chaps 0.10％、谷胱甘肽1mM、EDTA 1mM)合并于白色384孔微量滴定板(Greiner Bio-One，Frickenhausen，德国)中。将该反应在32度下培养60min，并且在荧光读取器例如Tecan Ultra(Tecan，**Männedorf,**Switzerland)中测量于340nm处激发后在465nm处的荧光发射光谱。

[0609] 将一个测试化合物在同一微量板上以从30μM至1nM的10个不同浓度各测定两次。将数据归一化(无抑制剂的酶反应＝0％抑制，无酶的所有测定组分＝100％抑制)，并且使用内部软件计算出IC_{50}值。在本发明的上下文中，该测定中所测试的化合物抑制类糜蛋白酶活性的IC_{50}小于10μM。

[0610] 本发明化合物的代表性IC_{50}值列于下表3中：

[0611]

实施例编号:	仓鼠类糜蛋白酶 IC_{50} [μM]
1	0.12
2	0.4
3	2.3
4	0.82
5	0.5
6	2.3
7	0.43
8	0.24
9	0.0065
10	0.018

实施例编号:	仓鼠类糜蛋白酶 IC_{50} [μM]
11	0.21
12	0.52
13	0.12
14	0.031
15	0.041
16	0.19
17	0.0054
18	0.064
19	0.0043
20	0.0056

[0612] B-2.仓鼠的离体主动脉环的收缩测量

[0613] 用二氧化碳对雄性Syrian仓鼠(120-150g)实施安乐死。取出主动脉,并将其置于用冰冷的Krebs-Henseleit缓冲液(以mmol/l计的组成:氯化钠112、氯化钾5.9、氯化钙2.0、氯化镁1.2、磷酸二氢钠1.2、碳酸氢钠25、葡萄糖11.5)中。将主动脉切成长度为2mm的环,转移至填充有5mL Krebs-Henseleit缓冲液的器官浴槽中,并连接至肌动描记器(DMT,Denmark)。所述缓冲液升温至37℃并鼓入95%氧气、5%二氧化碳。为了测量等长肌肉收缩,将主动脉环安装在两个钩子之间。其中一个钩子被连接至压力传感器。第二个钩子是可移动的,并且允许通过Mulvany和Halpern(Circulation Research 1977;41:19-26)所描述的方法精确设定初始负载。

[0614] 每次实验之前,通过加入含有钾的Krebs-Henseleit溶液(50mmol/L KCl)来测试制剂的响应性。合成肽——血管紧张素1-18——被用于诱发主动脉环的收缩。血管紧张素1-18不需要ACE即可转化成血管紧张素II。随后,将该主动脉环用测试底物培养20分钟并重复进行该收缩测量。类糜蛋白酶抑制作用显示为由血管紧张素1-18诱导的收缩降低。

[0615] B-3.异丙肾上腺素诱导的仓鼠心脏纤维化模型

[0616] 对于该试验,使用体重为130-160g的雄性叙利亚仓鼠。通过7天内每日皮下注射20mg/kg异丙肾上腺素来诱发心肌肥厚和心脏纤维化。在注射异丙肾上腺素2小时前口服测试物质。对照组以相应的方式经皮下或口服溶剂。在实验结束时,将心脏摘除、称重并固定。用天狼猩红染料(Sirius Red staining)标记心脏组织切片中的纤维化组织。随后,通过面积法来测定纤维化面积。

[0617] C.药物组合物的工作实施例

[0618] 本发明的化合物可被制成如下的药物制剂:

[0619] 片剂:

[0620] 组成：

[0621] 100mg本发明的化合物、50mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(BASF,Ludwigshafen,德国)及2mg硬脂酸镁。

[0622] 片剂重212mg、直径8mm、曲率半径12mm。

[0623] 制备：

[0624] 将本发明的化合物、乳糖及淀粉的混合物用5％(w/w)的PVP水溶液制粒。将所述颗粒干燥,然后与硬脂酸镁混合5分钟。将该混合物在常规压片机中进行压缩(对于片剂尺寸参见上文)。用于压片的指导值为15kN的压力。

[0625] 用于口服给药的悬液剂：

[0626] 组成：

[0627] 1000mg本发明的化合物、1000mg乙醇(96％)、400mg **Rhodigel®**(购自FMC,Pennsylvania,USA的黄原胶)及99g水。

[0628] 10mL口服悬液剂相当于100mg本发明化合物的单一剂量。

[0629] 制备：

[0630] 将Rhodigel悬浮于乙醇中;并将本发明的化合物加入至该悬浮液中。在搅拌下加入水。将所述混合物搅拌约6h直到Rhodigel完全膨胀。

[0631] 用于口服给药的溶液剂：

[0632] 组成：

[0633] 500mg本发明的化合物、2.5g聚山梨酸酯和97g聚乙二醇400。20g口服溶液剂相当于100mg本发明化合物的单一剂量。

[0634] 制备：

[0635] 在搅拌下,将本发明的化合物悬浮于聚乙二醇和聚山梨酸酯的混合物中。持续搅拌操作直到本发明的化合物完全溶解。

[0636] i.v.溶液：

[0637] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶解于生理学上可接受的溶剂(例如等渗盐水、5％葡萄糖溶液和/或30％PEG 400溶液)中。将该溶液进行无菌过滤并分装到无菌且无热原的注射容器中。