



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 16 807 T2** 2007.10.04

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 446 127 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 16 807.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/31679**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 800 474.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/028734**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.10.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **10.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **13.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/55** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**326927 P      04.10.2001      US**

(73) Patentinhaber:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,  
US**

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**SUI, Zhihua, Flemington, NJ 08822, US; WALSH,  
P., Shawn, Branchburg, NJ 08876, US**

(54) Bezeichnung: **TRIAZEPIN-DERIVATE ALS NEUROTROPE MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Diese Erfindung betrifft bestimmte neuartige Triazepine mit neurotropher Aktivität. Diese Verbindungen sind, zusammen mit verwandten Zusammensetzungen, nützlich bei der Behandlung und Vorbeugung von neuronalen Störungen, wie etwa Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Schlaganfall, multipler Sklerose, amyotropher Lateralsklerose, diabetischer Neuropathie und Bell'scher Lähmung.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Neurodegenerative Erkrankungen stellen eine wichtige Bedrohung der öffentlichen Gesundheit auf der gesamten Welt dar. Eine der schwerwiegendsten solcher Erkrankungen ist die Alzheimer-Krankheit (AD), ein Hauptgrund für Demenz bei älteren Menschen und der vierthäufigste medizinische Grund für Todesfälle in den Vereinigten Staaten. Es wird geschätzt, daß AD in den U.S. zwei bis drei Millionen Individuen insgesamt befällt und mehr als 5% der Bevölkerung in einem Alter über 65. Obgleich die genaue Ätiologie von AD noch definiert werden muß, ist die Erkrankung gekennzeichnet durch das Vorliegen einer großen Anzahl von Amyloidplaques und neurofibrillären Plaques in Bereichen des Gehirns, die bei einer kognitiven Funktion involviert sind, und Degeneration cholinergischer Neuronen, die vom basalen Vorderhirn zu Rinden- und Hippocampusbereichen aufsteigen. Gegenwärtig gibt es keine wirksamen Therapien für AD (Brinton, R.D. und Yamazaki, R.S., Pharm. Res., 1998, 15:386-98).

**[0003]** Ähnlich zu AD ist Parkinson-Krankheit (PD) eine progressive degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS). Das Auftreten der Erkrankung über die Lebenszeit beträgt ungefähr 2% in der allgemeinen Bevölkerung. Bei PD führt Degeneration der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra zu einer Abnahme der Dopamin-Spiegel in der Hirnregion, die willkürliche Bewegung steuert, dem Corpus striatum. Daher haben sich Standardbehandlungen auf die Verabreichung von solchen Mitteln wie L-Dopa und Bromocriptin konzentriert, die Dopamin-Spiegel in den befallenen Bereichen des Gehirns wieder auffüllen. Dopaminerge Regimes verlieren jedoch ihre Wirksamkeit, so daß die Nervenzellen weiterhin absterben und die Erkrankung fortschreitet. Gleichzeitig schreitet das unwillkürliche Zittern, das in den frühen Stadien von PD zu sehen ist, zu Perioden von Schwierigkeiten bei der Bewegung und letztendlich Immobilität voran. Daher sind alternative Therapien aktiv gesucht (Pahwa, R. und Koller, W.C., Drugs Today, 1998, 34:95-105).

**[0004]** Neurodegenerative Erkrankungen des somatosensorischen Nervensystems stellen auch eine Klasse schwächerer und potentiell tödlicher Zustände dar. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine Erkrankung mit tödlichem Ausgang, die gekennzeichnet ist durch progressive Degeneration der oberen und unteren Motoneuronen. Obgleich die genaue Ätiologie von ALS unbekannt ist, schlagen populäre Theorien vor, daß Excitotoxizität und/oder oxidativer Stress, beitragende Faktoren sind. Riluzol ist das erste für ALS zugelassene und vermarktete Arzneimittel. Es besitzt antiexcitotoxische Eigenschaften, und es ist gezeigt worden, daß es die Überlebensrate von ALS-Patienten erhöht. Das Arzneimittel ist jedoch keine Heilung, und klinische Versuche alternativer Mittel laufen gegenwärtig (Louvel, E., Hugon, J. und Doble, A., Trends Pharmacol. Sci., 1997, 18:196-203).

**[0005]** Periphere Neuropathien sind sekundär für eine Anzahl von Stoffwechsel- und Gefäßzuständen. Insbesondere leiden ungefähr 30% der Patienten mit Diabetes mellitus an irgendeiner Form von peripherer Neuropathie, die entweder die kleinen myelinisierten Fasern beeinflusst, was Verlust von Schmerz- und Temperaturrempfindung bewirkt, oder die großen Fasern, was motorische oder somatosensorische Defekte bewirkt. Pharmakotherapeutische Intervention neigt dazu, symptomatisch zu sein, und der beste Ansatz zur Behandlung und Vorbeugung bleibt die Aufrechterhaltung normaler Blutglucosespiegel durch Ernährung und Insulinverabreichung (Biessels, G.J. und Van Dam, P.S., Neurosci. Res. Commun., 1997, 20:1-10).

**[0006]** Ein beträchtlicher Umfang von Belegen legt nunmehr nahe, daß Defizite bei den Spiegeln bestimmter proteinhaltiger Wachstumsfaktoren, oder neurotropher Faktoren, pathoätiologische Schlüsselrollen bei sowohl peripheren als auch zentralen neurodegenerativen Erkrankungen spielen könnten (Tomlinson et al., Diabetes, 1997, 46 (suppl. 2):S43-S49; Hamilton, G.S., Chem. Ind., (London) 1998, 4:127-132; Louvel et al., Trends Pharmacol. Sci., 1997, 18:196-203; Ebadi et al., Neurochem. Int., 1997, 30:347-374).

**[0007]** Diese neurotrophen Faktoren können in zwei strukturelle Klassen unterteilt werden: 1) die Neurotrophine, einschließlich Nervenwachstumsfaktor (NGF); Gliazellen-abgeleitetem neurotrophen Wachstumsfaktor (GDNF); Hirn-abgeleitetem neurotrophen Faktor (BDNF); Neurotrophin 3 (NT-3); Neurotrophin 4/5 (NT-4/5);

Neurotrophin 2 (NT-2); und ziliärem neutrophen Faktor (CNTF), der verwandt ist mit der Cytokin-Familie von Molekülen. Alle neurotrophen Faktoren fördern das Herauswachsen von Neuriten, induzieren Differenzierung und unterdrücken programmierten Zelltod oder Apoptose in spezifischen Unterpopulationen peripherer und zentraler Neuronen. NGF übt z.B. trophische Effekte auf sympathetische und sensorische Neuronen des Spinalganglions und cholinerge Neuronen des Septum medialis im ZNS aus, was potentielle therapeutische Nützlichkeit bei AD nahelegt. CNTF besitzt trophische Wirkungen auf einen breiten Querschnitt von Neuronen, einschließlich parasympathetischer, sensorischer, sympathetischer, motorischer, zerebraler, Hippocampus- und Septumneuronen. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß CNTF teilweise die Atrophie von Skelettmuskel im Anschluß an die Bildung von Nervenläsionen verhindert, aber keinen Effekt auf innervierten Muskel besitzt, was darauf hinweist, daß CNTF primär im pathologischen Zustand operativ ist. Als ein Ergebnis wird CNTF gegenwärtig auf seine Effekte bei muskuloskelettalen Erkrankungen wie ALS untersucht.

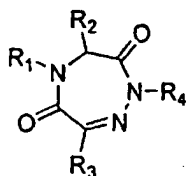
**[0008]** Die klinische Nützlichkeit proteinhaltiger neurotropher Mittel wird stark behindert durch ihre begrenzte Bioverfügbarkeit, insbesondere im ZNS. Dies erfordert die Verabreichung dieser Mittel direkt in das Gehirn, um einen therapeutischen Effekt zu induzieren. Verabreichung in das Gehirn kann ein relativ gefährlicher und ein umständlicher Verabreichungsweg sein.

**[0009]** Proteinbasierte Verbindungen, die gegenwärtig als neurotrophe Mittel in klinischem Gebrauch sind, können nicht oral verabreicht werden und zeigen ansonsten schlechte Bioverfügbarkeit, ausgenommen wenn sie intrazerebroventrikulär (ICV) für eine ZNS-Indikation oder intravenös für periphere Nervendysfunktionen, wie etwa diabetische Neuropathie und Bell'sche Lähmung, verabreicht werden. Demgemäß besteht ein deutliches Bedürfnis nach bioverfügbaren kleinmolekularen Mimetika neurotropher Faktoren, die oral bioverfügbar sind und leicht die Blut-Hirn-Schranke penetrieren können.

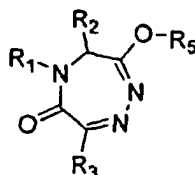
**[0010]** Große Anstrengungen sind unternommen worden, um kleine Moleküle mit neurotropher Aktivität zu identifizieren, aber alle solche Verbindungen, über die bisher berichtet worden ist, besitzen keine strukturelle Ähnlichkeit mit Triazepinen.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0011]** Diese Erfindung stellt neuartige Triazepinverbindungen mit überraschender neurotropher Aktivität zur Verfügung. Für die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, wie dargestellt in Formel I und II:



I



II

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben, wobei

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl und Heterocyclyl oder R<sub>1</sub>, das an R<sub>1</sub> gebundene Stickstoffatom und R<sub>2</sub> zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen bilden, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N; und

R<sub>5</sub> ausgewählt ist aus C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl und Heterocyclyl oder R<sub>1</sub>, das an R<sub>1</sub> gebundene Stickstoffatom und R<sub>2</sub> zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen bilden, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N,

ist durch in-vitro- und in-vivo-Tests, die im weiteren beschrieben sind, nachgewiesen worden, daß sie diese biologischen Aktivitäten besitzen.

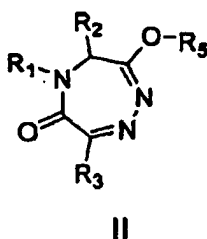
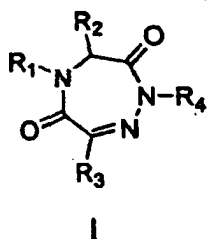
**[0012]** Diese Erfindung betrifft auch eine therapeutische Zusammensetzung, die die vorliegende Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff umfasst, sowie damit zusammenhängende Syntheseverfahren.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0013]** Diese Erfindung stellt neuartige Triazepinverbindungen mit überraschender neurotropher Aktivität zur Verfügung. Diese Verbindungen sind, zusammen mit verwandten pharmazeutischen Zusammensetzungen

und Verfahren, nützlich bei der Behandlung und Vorbeugung von neuronalen Störungen, einschließlich z.B. Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Schlaganfall, multipler Sklerose, amyotropher Lateralsklerose, diabetischer Neuropathie oder Bell'scher Lähmung. Sie sind auch nützlich bei der Behandlung von Störungen, die durch Trauma am Gehirn, Rückenmark oder peripheren Nerven verursacht sind.

**[0014]** Spezifisch stellt diese Erfindung eine Verbindung von Formel I oder II bereit

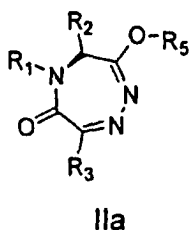
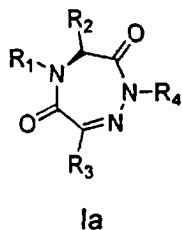


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben, wobei

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl und Heterocyclyl oder R<sub>1</sub>, das an R<sub>1</sub> gebundene Stickstoffatom und R<sub>2</sub> zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen bilden, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N; und

R<sub>5</sub> ausgewählt ist aus C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl und Heterocyclyl oder R<sub>1</sub>, das an R<sub>1</sub> gebundene Stickstoffatom und R<sub>2</sub> zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen bilden, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N.

**[0015]** Spezifischer stellt die Erfindung eine Verbindung von Formel Ia oder IIa bereit



wobei R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> sind, wie oben beschrieben.

**[0016]** In einer Ausführungsform der vorliegenden Verbindung ist R<sub>4</sub> Wasserstoff oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, substituiert mit einem Aryl oder einem N-haltigen Heterocyclyl. In einer weiteren Ausführungsform ist R<sub>3</sub> C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl. In noch einer weiteren Ausführungsform bilden R<sub>1</sub>, das an R<sub>1</sub> gebundene Stickstoffatom und R<sub>2</sub> zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N. Insbesondere bilden R<sub>1</sub>, das an R<sub>1</sub> gebundene Stickstoffatom und R<sub>2</sub> zusammen



**[0017]** Sofern nicht anders spezifiziert, bezieht sich der Begriff "Alkyl" auf einen geraden, verzweigten oder zyklischen Substituenten, der ausschließlich aus Kohlenstoff und H besteht, mit oder ohne Ungesättigtheit, fakultativ substituiert mit einer oder mehreren unabhängigen Gruppen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Halogen (F, Cl, Br, I), OH, Amino, Alkoxy, Aryl, substituiertem Aryl, Heteroaryl, substituiertem Heteroaryl, Heterocyclyl und substituiertem Heterocyclyl. Der Begriff "Alkoxy" bezieht sich auf O-Alkyl, worin Alkyl ist, wie oben definiert. Der Begriff "Halo" oder "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0018]** Der Begriff "Aryl" oder "aromatischer Ring" bezieht sich auf einen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der ein delokalisiertes konjugiertes 6-Elektronen- $\pi$ -Bindungssystem enthält, wie etwa Phenyl, Furanyl und Pyrrolyl. Der Begriff "Aryl" oder "aromatischer Ring" schließt Mono- und kondensierte aromatische Ringe ein, wie etwa Phenyl, Naphthyl, Diphenyl, Fluorphenyl, Difluorphenyl, Benzyl, Benzoyloxyphenyl, Carboethoxyphenyl, Acetylphenyl, Ethoxyphenyl, Phenoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Carboxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Methoxyethylphenyl, Acetamidophenyl, Toly, Xylyl oder Dimethylcarbamylphenyl. Das Symbol "Ph" bezieht sich auf Phenyl.

**[0019]** Der Begriff "Heteroaryl", wie hierin verwendet, steht für eine stabiles fünf- oder sechsgliedriges mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem, das aus Kohlenstoffatomen und von einem bis drei Heteroato-

men, ausgewählt aus N, O und S, besteht. Die Heteroarylgruppe kann an jedem Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein, das zur Schaffung einer stabilen Struktur führt. Beispiele für Heteroarylgruppen schließen Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Thiophenyl, Furanyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzisoxazolyl, Benzoxazolyl, Benzopyrazolyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl oder Chinolinyl ein, sind aber nicht hierauf beschränkt.

**[0020]** Sofern nicht anders spezifiziert, kann Aryl oder Heteroaryl mit einer bis drei unabhängigen Gruppen substituiert sein, wie etwa Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH, CN, Mercapto, Nitro, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>-Alkyl, C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>-Alkoxy, C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>-Alkylthio, Amino, C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>-Alkylamino, Di(C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>-alkyl)amino, Arylamino, Nitro, Formyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>-Alkyl-CO-O-, C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>-Alkyl-CO-NH- und Carbaxamid. Substituiertes Heteroaryl kann auch mit einem substituierten Aryl oder einem zweiten substituierten Heteroaryl substituiert sein, um z.B. ein 2-Phenylpyrimidin oder ein 2-(Pyrid-4-yl)pyrimidin zu ergeben.

**[0021]** "Heterocyclyl" oder "Heterozyklus" ist ein 3- bis 8-gliedriges gesättigtes oder teilweise gesättigtes, einzelnes oder kondensiertes Ringsystem, das aus Kohlenstoffatomen und von einem bis vier Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, besteht. Sofern nicht anders spezifiziert, kann die Heterocyclylgruppe an jedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein, das zur Schaffung einer stabilen Struktur führt. Beispiele für Heterocyclylgruppen schließen Pyridin, Pyrimidin, Oxazolin, Pyrrol, Imidazol, Morpholin, Furan, Indol, Benzofuran, Pyrazol, Pyrrolidin, Piperidin und Benzimidazol ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. "Heterocyclyl" oder "Heterozyklus" kann mit einer oder mehreren unabhängigen Gruppen substituiert sein, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, H, Halogen, Oxo, OH, C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>-Alkyl, Amino und Alkoxy.

**[0022]** Die vorliegenden Verbindungen können als freie Basen isoliert und verwendet werden. Sie können auch als pharmazeutisch annehmbare Salze isoliert und verwendet werden. Die Phrase "pharmazeutisch annehmbares Salz" bezeichnet Salze der freien Base, die die gewünschte pharmakologische Aktivität der freien Base besitzen und die weder biologisch noch in anderer Weise unerwünscht sind. Diese Salze können von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitet sein. Beispiele für anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Beispiele für organische Säuren sind Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Maieinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Oxalsäure, Pamoasäure, Zuckersäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methylsulfonsäure, Salicylsäure, Hydroethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Cyclohexansulfamidsäure. Alternativ bezeichnet "pharmazeutisch annehmbares Salz" Salze der freien Säure, die die gewünschte pharmakologische Aktivität der freien Säure besitzen und die weder biologisch noch in anderer Weise unerwünscht sind. Diese Salze können von einem Metall-Ion oder einer organischen Base abgeleitet sein, wie etwa Li, Na, K oder NH<sub>4</sub>.

**[0023]** Wo die Verbindungen gemäß dieser Erfindung ein oder mehrere stereogene Zentren aufweisen, sind selbstverständlich alle möglichen optischen Isomere, Antipoden, Enantiomere und Diastereomere, die aus zusätzlichen stereogenen Zentren resultieren, die in optischen Antipoden, Razematen und razemischen Mischungen derselben vorkommen können, ebenfalls Teil dieser Erfindung. Die Antipoden können mit den Fachleuten bekannten Verfahren getrennt werden, wie etwa z.B. fraktionierter Umkristallisation diastereomerer Salze von enantiomer reinen Säuren. Alternativ können die Antipoden durch Chromatographie in einer Pirkle-Säule getrennt werden.

**[0024]** Einige der kristallinen Formen für die Verbindungen können als Polymorphe vorkommen und sollen als solche in der vorliegenden Erfindung einbezogen sein. Zusätzlich können einige der Verbindungen Solvate mit Wasser (d.h. Hydrate) oder üblichen organischen Lösemitteln bilden, und solche Solvate sollen ebenfalls im Schutzzumfang dieser Erfindung eingeschlossen sein.

**[0025]** Die folgenden Verbindungen sind beispielhaft für die vorliegende Erfindung:

1H-Pyrrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-;  
 1H-Pyrrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-, (9aS)-;  
 1H-Pyrrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-, (9aS)-;  
 1H-Pyrrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-2-(3-phenylpropyl)-, (9aS)-;  
 1H,7H-Thiazolo[4,3-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 9,9a-Dihydro-4-(2-thienyl)-, (9aR)-; und

1H,7H-Thiazolo[4,3-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 2-(3,3-Diphenylpropyl)-9,9a-dihydro-4-(2-thienyl)-, (9aR)-.

**[0026]** Diese Erfindung stellt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die die vorliegende Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff umfasst.

**[0027]** Pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindung der vorliegenden Erfindung als den aktiven Inhaltsstoff in inniger Vermischung mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthalten, können gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Techniken hergestellt werden. Der Trägerstoff kann eine breite Vielfalt von Formen annehmen, in Abhängigkeit von der Form der für die Verabreichung gewünschten Zubereitung, wie etwa topische Verabreichung und systemische Verabreichung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, intravenöse Infusion, oral, nasal oder parenteral. Bei Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosierungsform können alle üblichen pharmazeutischen Trägerstoffe eingesetzt werden, wie etwa Wasser, Glycerol, Glykole, Öle, Alkohole, Geschmacksstoffe, Konservierungsstoffe, Färbemittel oder Sirup, im Falle oraler flüssiger Zubereitungen (z.B. Suspensionen, Elixiere und Lösungen); oder Trägerstoffe, wie etwa Stärken, Zucker, Methylcellulose, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder Maannitol, im Falle oraler fester Zubereitungen (z.B. Pulver, Kapseln und Tabletten). Alle Hilfsstoffe können nach Erfordernis mit Desintegrationsmitteln, Verdünnungsmitteln, Granulationsmitteln, Gleitmitteln oder Bindemitteln unter Verwendung herkömmlicher Techniken vermischt werden, die den Fachleuten auf dem Gebiet der Herstellung von Dosierungsformen bekannt sind.

**[0028]** Der bevorzugte Verabreichungsweg ist orale Verabreichung. Wegen der Einfachheit dieser Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln eine vorteilhafte orale Dosierungseinheitsform dar, wobei in diesem Fall offensichtlich feste pharmazeutische Trägerstoffe eingesetzt werden. Falls gewünscht, können Tabletten mit Standardtechniken zuckerbeschichtet oder magensaftresistent beschichtet werden. Für parenterale Zubereitung wird der Trägerstoff üblicherweise steriles Wasser umfassen, obgleich andere Inhaltsstoffe, um z.B. Löslichkeit zu fördern, oder für Konservierungszwecke, eingeschlossen sein können. Injizierbare Suspensionen können ebenfalls hergestellt werden, wobei in diesem Fall geeignete flüssige Trägerstoffe, Suspendiermittel und dergleichen eingesetzt werden können.

**[0029]** Neuronenwachstum kann stimuliert werden, indem Neuronen mit einer wirksamen Menge der vorliegenden Erfindung in Kontakt gebracht werden. Das Inkontaktbringen kann zum Beispiel in vitro, ex vivo oder in vivo durchgeführt werden.

**[0030]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung stimulieren Neuronenwachstum. So kann ein Patient, der an einem Zustand leidet, der gekennzeichnet ist durch neuronale Schädigung, die verursacht ist durch Erkrankung oder Trauma, behandelt werden, indem dem Patienten eine therapeutisch wirksame Dosis der vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht wird. Wie hierin verwendet, schließt der Begriff "Patient", ohne Beschränkung, jedes Tier oder künstlich modifizierte Tier ein. In der bevorzugten Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

**[0031]** Die behandelte Störung kann verursacht sein durch eine Erkrankung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Schlaganfall, multipler Sklerose, amyotropher Lateralsklerose, peripheraler Neuropathie und Bell'scher Lähmung besteht. Die behandelte Störung kann auch verursacht sein durch Trauma am Gehirn, Rückenmark oder den peripheren Nerven. Insbesondere kann der Zustand Alzheimer-Krankheit sein.

**[0032]** Das Einsetzen eines Zustandes, der gekennzeichnet ist durch neuronale Schädigung, die verursacht ist durch Erkrankung oder Trauma, kann bei einem Patienten gehemmt werden, indem dem Patienten eine prophylaktisch wirksame Dosis der vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht wird. Insbesondere kann der Zustand Alzheimer-Krankheit sein.

**[0033]** Wie hierin verwendet, bedeutet "Behandeln" einer Störung das Eliminieren oder anderweitige Lindern des Grundes und/oder der Wirkungen davon. "Hemmen" des Einsetzens einer Störung bedeutet Vorbeugen, Verzögern oder Verringern der physikalischen Manifestationen der Erkrankung oder Verringern der Wahrscheinlichkeit eines solchen Einsetzens. In ähnlicher Weise sind "therapeutisch wirksame" und "prophylaktisch wirksame" Dosen Dosen, die die Behandlung bzw. Hemmung einer Störung erlauben. Verfahren zur Bestimmung therapeutisch und prophylaktisch wirksamer Dosen für die vorliegende pharmazeutische Zusammensetzung sind auf diesem Gebiet bekannt. Die wirksame Dosis zur Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung an einen Menschen kann zum Beispiel mathematisch aus den Ergebnissen von Tierversuchen bestimmt werden.

**[0034]** In einer Ausführungsform reichen die oralen Dosen der vorliegenden Verbindungen von etwa 0,01 bis etwa 200 mg/kg täglich. In einer weiteren Ausführungsform reichen die oralen Dosen von etwa 0,1 bis etwa 50 mg/kg täglich und in einer weiteren Ausführungsform von etwa 1 bis etwa 30 mg/kg täglich. Infusionsdosen können zum Beispiel von etwa 1,0 bis etwa  $1,0 \times 10^4$  µg/kg/min der vorliegenden Verbindung reichen, vermischt mit einem pharmazeutischen Trägerstoff, über einen Zeitraum, der von mehreren Minuten bis mehreren Tagen reicht. Für topische Verabreichung kann die vorliegende Erfindung mit einem pharmazeutischen Trägerstoff in einer Konzentration von zum Beispiel etwa 0,1 bis etwa 10% Wirkstoff zu Vehikel vermischt werden.

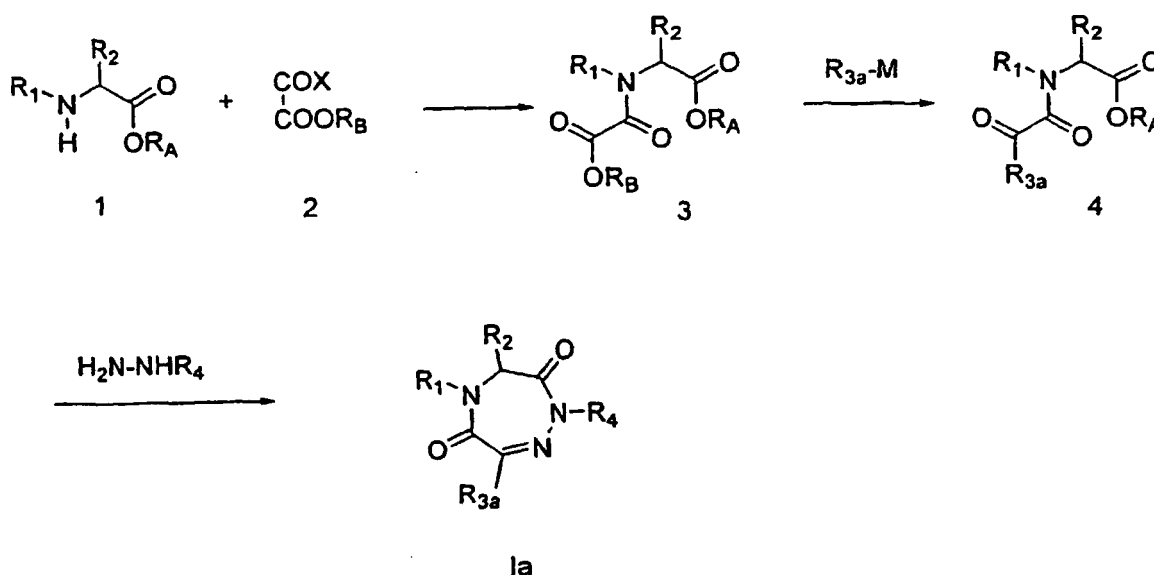
**[0035]** Schließlich stellt diese Erfindung Verfahren zur Herstellung der vorliegenden Verbindungen bereit. Diese Verbindungen können, wie unten gezeigt, aus ohne weiteres verfügbaren Ausgangsmaterialien und/oder Zwischenprodukten unter Befolgung von im Stand der Technik gut bekannten Verfahren hergestellt werden.

**[0036]** Diese Erfindung wird unter Bezugnahme auf die experimentellen Details, die folgen, besser verständlich sein, aber die Fachleute werden ohne weiteres anerkennen, daß diese nur veranschaulichend für die Erfindung sind, wie sie vollständiger in den Ansprüchen beschrieben ist, die darauf folgen.

### Experimentelle Details

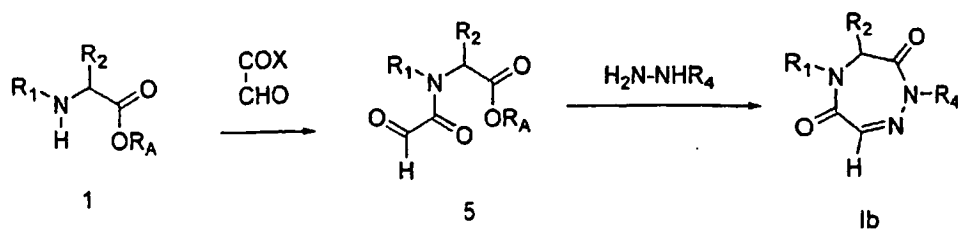
#### A. Schemata und Synthesen

**[0037]** Die Synthese der beanspruchten Verbindungen ist in den Schemata I, II und III zusammengefasst, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  sind, wie hierin zuvor beschrieben,  $R_{3a}$  außer H ist, X vorzugsweise Halogen oder OH ist und  $R_A$  und  $R_B$  fakultativ substituiertes Alkyl sind (vorzugsweise Niederalkyl oder Benzyl).



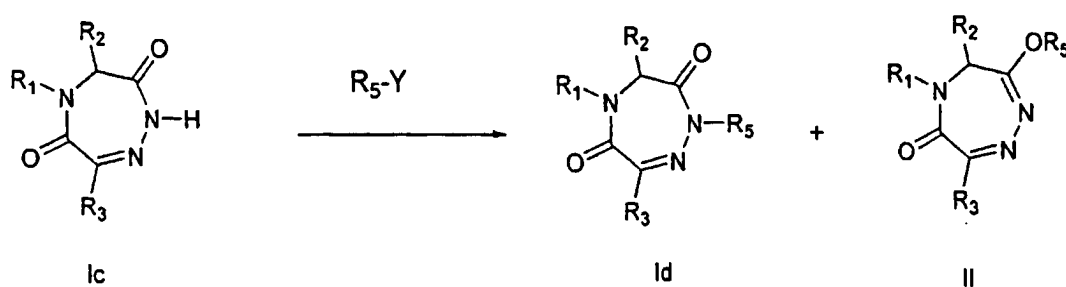
Schema I

**[0038]** Aminosäurederivate 1 können mit Oxalsäurederivaten 2 umgesetzt werden, um Verbindungen von Formel 3 zu ergeben. Wenn X ein Halogen ist, wie etwa Chlor oder Brom, kann die Reaktion in einem organischen Lösemittel, vorzugsweise THF (Tetrahydrofuran), DCM (Dichlormethan), Ether oder Dioxan, bei einer Temperatur vorzugsweise zwischen etwa  $-78^\circ\text{C}$  und  $80^\circ\text{C}$  in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, vorzugsweise TEA (Triethylamin), DIEA (Diisopropylethylamin) oder  $\text{NaHCO}_3$ , durchgeführt werden. Wenn X OH ist, kann die Reaktion in einem organischen Lösemittel, vorzugsweise THF, DMF (N,N-Dimethylformamid) oder DCM, in Gegenwart eines Kopplungsreagens, vorzugsweise DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) oder HOBT (1-Hydroxybenzotriazol), bei einer Temperatur vorzugsweise zwischen  $15^\circ\text{C}$  und  $80^\circ\text{C}$  durchgeführt werden. Verbindungen von Formel 3 können mit einem metallorganischen Reagens  $\text{R}_3\text{-M}$ , worin M vorzugsweise Li oder  $\text{MgY}$  ( $\text{Y}=\text{Halogen}$ ) ist, in Verbindungen von Formel 4 umgewandelt werden. Verbindungen von Formel 4 können mit einem Hydrazin in Gegenwart einer Base, vorzugsweise TEA oder DIEA, in einem organischen Lösemittel oder einer Mischung von Wasser mit einem geeigneten organischen Lösemittel, wie etwa Dioxan und Ethanol, bei einer Temperatur vorzugsweise zwischen  $60\text{-}120^\circ\text{C}$  behandelt werden, um Verbindungen von Formel Ia zu ergeben.



Schema II

**[0039]** Wenn  $R_3$  ein Wasserstoff ist, wie dargestellt in Schema II, wird Verbindung I mit  $XCO-CHO$  unter ähnlichen Bedingungen umgesetzt, wie in Schema I beschrieben, um 5 zu ergeben. Die Zwischenprodukte 5 können durch Reaktion mit Hydrazin in Verbindungen von Formel Ib umgewandelt werden.

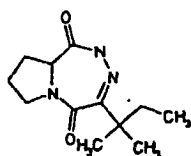


Schema III

**[0040]** Wenn  $R_4$  ein Wasserstoff ist, wie dargestellt in Schema III, können Verbindungen 1c durch Alkylierungen mit verschiedenen Alkylierungsmitteln, vorzugsweise Halogeniden, Triflaten oder Sulfonaten, weiter modifiziert werden, um Verbindungen der Formeln 1d und II zu ergeben. Verbindungen von Formel 1d und II können leicht mit bekannten Methoden, wie etwa Chromatographie, getrennt werden.

**[0041]** Die Beispiele unten beschreiben in größerem Detail die chemische Synthese repräsentativer Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Die restlichen Verbindungen, die hierin offenbart sind, können in ähnlicher Weise gemäß einer oder mehreren dieser Methoden hergestellt werden. Es ist kein Versuch unternommen worden, die in diesen Reaktionen erhaltenen Ausbeuten zu optimieren, und es wäre für einen Fachmann klar, daß Variationen in Reaktionszeiten, Temperaturen, Lösemitteln und/oder Reagentien solche Ausbeuten erhöhen könnten.

## Beispiel 1

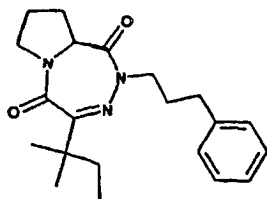


Verbindung (1)

1H-Pyrrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-, (9aS)-

**[0042]** Wasserfreies Hydrazin (0,28 g, 8,58 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 2(S)-Methyl-1-(1,2-dioxo-3,3-dimethylpentyl)prolin (2,0 g, 7,8 mmol) in Ethanol (400 ml) zugegeben. Die Lösung wurde 30 Min. bei 25°C gerührt, wurde dann für 3 Std. auf Rückfluß erhitzt, gefolgt von Konzentration. Der Rückstand wurde in Xylolen (100 ml) gelöst und 8 Std. auf Rückfluß erhitzt, gefolgt von Konzentration. Das Produkt wurde durch Triturieren des Rückstandes in Ethylacetat mit Pentan erhalten, um 5,2 g Produkt als weißen Feststoff zu liefern (28%).  $^1H-NMR$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0,78 (t, 3H); 1,19 (2 überlappende s's, 6H); 1,62 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,98 (m, 1H); 2,44 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 4,10 (m, 1H).

## Beispiel 2

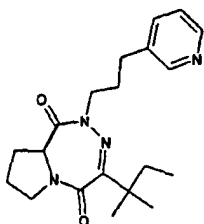


## Verbindung (2)

1H-Pyrrolo[2,1-d]1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-2-(3-phenylpropyl)-, (9aS)-

**[0043]** Kaliumhexamethyldisilazan (0,5 M Lösung in THF, 0,17 mmol) wurde zu einer Lösung von (1) (0,04 g, 0,17 mmol) in DMF (5 ml) bei 0°C zugegeben. Die Lösung wurde auf 25°C erwärmt und für 1 Std. gerührt, dann wurde 1-Brom-3-phenylpropan (0,068 g, 0,34 mmol) zugegeben, und die Lösung wurde 20 Std. bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde mit ges. Ammoniumchlorid verdünnt und in Ethylacetat hinein extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Wasser und Salzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Silicagel, 98:2, Dichlormethan:Methanol) gereinigt, um 0,034 g Produkt als klares Öl zu liefern (56%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86 (t, 3H); 1,27 (2 überlappende s's, 6H); 1,69 (m, 2H); 1,96 (überlappende m's, 5H); 2,49 (t, 2H); 2,73 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,74 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 7,17 (m, 3H); 7,28 (m, 2H).

## Beispiel 3



## Verbindung (3)

1H-Pyrrolo[2,1-d]1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-, (9aS)-

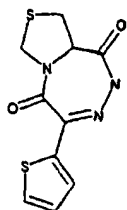
**[0044]** Thionylchlorid (2,6 g, 22,2 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 3-(3-Pyridyl)-1-propanol (2,0 g, 14,6 mmol) in Chloroform (10 ml) bei 0°C zugegeben. Die Lösung wurde auf 25°C erwärmt und 20 Std. gerührt. Die Lösung wurde über Eis gegossen und in Ethylacetat hinein extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert, um 1,68 g 1-Chlor-3-(3-pyridyl)propan-Hydrochlorid zu liefern (68%), das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Kaliumhexamethyldisilazan (0,5 M Lösung in THF, 1,92 mmol) wurde zu einer Lösung von (1) (0,39 g, 1,6 mmol) in DMF (5 ml) bei 0°C mit Kaliumiodid (0,16 mmol) und 18-c-6 (0,16 mmol) zugegeben. Diese Mischung wurde auf 25°C erwärmt und 1 Std. gerührt, woraufhin 1-Chlor-3-(3-pyridyl)propan tropfenweise zugegeben und die Reaktion für 20 Std. gerührt wurde. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit der tropfenweisen Zugabe von gesättigtem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml) neutralisiert. Die Mischung wurde auf 25°C erwärmt, mit gesättigtem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Silicagel, 65:36, Pentan:Ethylacetat) gereinigt, um 0,073 g Produkt als klares Öl zu liefern (13%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86 (t, 3H); 1,28 (2 überlappende s's, 6H); 1,71 (m, 2H); 1,98 (überlappende m's, 5H); 2,59 (t, 2H); 2,73 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,75 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 7,21 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 8,45 (m, 2H).

## Beispiel 4

## 2(S)-Methyl 1-(1,2-dioxo-2-(2-thiophen)ethan)-4-thioprolin

**[0045]** Oxalylchlorid (4,56 g, 35,4 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Thiophenglyoxylsäure (5,11 g, 32,6 mmol) in Dichlormethan (20 ml) bei 0°C zugegeben. Nach 10 min wurde DMF (mehrere Tropfen) in die Lösung zugegeben. Die Lösung wurde auf 25°C erwärmt und für 30 min gerührt und dann konzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von 2(S)-Methyl-4-thioprolin-Hydrochlorid (5,0 g, 27,2 mmol) mit Triethylamin (3,6 g, 35,4 mmol) in Dichlormethan (40 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde für 20 Std. gerührt, wurde dann durch Celite filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Silicagel, 60:40, Pentan:Ethylacetat) gereinigt, um 6,65 g Produkt als braunes Öl zu liefern (87%). NMR zeigt Verdopplung von Resonanzen aufgrund von Amidbindungs-Rotameren. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,38 (m, 2H); 3,67, 3,84 (2s's, 3H); 4,76 (m, 2H); 5,19, 5,41 (2 m's, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 8,10 (m, 1 H).

## Beispiel 5

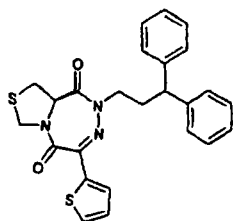


## Verbindung (5)

1H,7H-Thiazolo[4,3-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 9,9a-Dihydro-4-(2-thienyl)-, (9aR)-

**[0046]** Wasserfreies Hydrazin (0,78 g, 24,5 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von (4) (6,65 g, 23,3 mmol) in Ethanol (600 ml) zugegeben, und die Mischung wurde für 3 Std. auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt und konzentriert. Der Rückstand wurde in Chlorbenzol (100 ml) gelöst und die Lösung für 8 Std. auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde abkühlengelassen und wurde konzentriert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat trituriert und filtriert, um 1,3 g Produkt als blassgelben Feststoff zu liefern (21%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,27 (überlappende m's, 2H); 3,57 (m, 1H); 4,53 (m, 1H); 4,81 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,71 (m, 1H).

## Beispiel 6



## Verbindung (6)

1H,7H-Thiazolo[4,3-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 2-(3,3-Diphenylpropyl)-9,9a-dihydro-4-(2-thienyl)-, (9aR)-

**[0047]** Kaliumhexamethyldisilazan (0,5 M Lösung in THF, 1,13 mmol) wurde zu einer Lösung von (5) (0,25 g, 0,94 mmol) in DMF (5 ml) mit Kaliumiodid (0,094 mmol) bei 0°C zugegeben. Die Lösung wurde auf 25°C erwärmt und für 20 min. gerührt, gefolgt von der Zugabe von 1-Brom-3,3-diphenylpropan. Die Lösung wurde 20 Std. gerührt, wurde dann mit gesättigtem NH<sub>4</sub>Cl verdünnt und in Ethylacetat hinein extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Silicagel, 70:30, Pentan:Ethylacetat) gereinigt, um 0,12 g Produkt als klares Öl zu liefern (28%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,53 (überlappende m's, 2H); 3,21 (m, 1H); 3,82 (m, 2H); 4,05

(überlappende m's, 3H); 4,68 (m, 2H); 7,14 (m, 3H); 7,29 (m, 7H); 7,50 (m, 1H); 7,77 (m, 1H).

## B. Tests

**[0048]** Ergebnisse aus den Beispielen 7, 8 und 9 sind in Tabelle 1 dargestellt. Beispiele 8 und 9 stellen detailliert die Methoden dar, die zur Herstellung der Zellkulturen verwendet wurden, die in Beispiel 10 verwendet wurden.

### Beispiel 7

#### Spinalganglion(DRG)-Kultur

**[0049]** DRG wurde aus neugeborenen oder 1 Tag alten CD-Ratten herausseziert und in PBS auf Eis gegeben. Nach zweimaligem Spülen mit sterilem Plattierungsmedium wurde DRG in leere Vertiefungen einer 6-Well-Platte überführt, beschichtet mit Polyornithin/Laminin (Becton Dickinson Labware), unter Verwendung einer gebogenen Pinzette #7. Drei ml/Vertiefung Plattierungsmedium wurden dann sehr vorsichtig zugegeben, um das DRG nicht zu stören. Plattierungsmedium ist Leibovitz's L-15-Medium (Gibco), plus 0,6% Glucose, 33 mM KCl, 10% FCS, 10 mM Hepes und Penicillin/Streptomycin/Glutamin. Nach Inkubation über Nacht bei etwa 37°C in 5% CO<sub>2</sub> wurde dieses Medium mit 3 ml/Vertiefung Testmedium [Leibovitz's L-15-Medium plus 0,6% Glucose, 1% FCS, 1% N-2-Supplement (Gibco), 10 µM ara-C, 10 mM Hepes und Penicillin/Streptomycin/Glutamin], das entweder Vehikel (DMSO, 1/200.000), Positivkontrolle (2-4 mg/ml NGF) oder Testverbindung (50-250 nM) enthielt, ersetzt. Alle Medien wurden täglich frisch hergestellt. DRG wurde mikroskopisch auf Herauswachsen von Neuriten an den Tagen 1-5 untersucht. Unter optimalen Bedingungen induzierte die Behandlung mit Vehikel kein Herauswachsen von Neuriten aus DRG. Ein Experiment wurde als positiv (+) angesehen, wenn die vorliegende Verbindung Neuriten mit einem Durchmesser des DRG von > 1 induzierte.

### Beispiel 8

#### Primäre Rattenhippocampuszellen

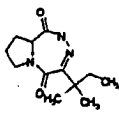
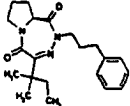
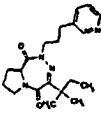
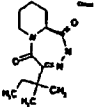
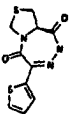
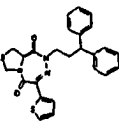
**[0050]** Hippocampuszellen wurden aus den Gehirnen von embryonischen, 18 Tage alten Rattenjungen herausseziert und mit Trypsin (1 mg/ml) und Trituration dissoziiert. Zellen wurden mit 30.000 Zellen/Vertiefung in 96-Well-Platten eingepflegt, die mit 100 µl MEM und 10% FBS gefüllt waren. Nach 7 Tagen in Kultur wurden die Zellen mit 4% Paraformaldehyd fixiert und Immunfluoreszenz wird durchgeführt.

### Beispiel 9

#### Menschliche M17-Neuroblastomzellen

**[0051]** Menschliche M17-Neuroblastomzellen wurden in einem 1:1-Verhältnis von EMEM und Ham's F12 mit 1xNEAA und 10% FBS kultiviert. Das Kulturmedium enthielt 1xPSN-Antibiotikum und wurde jeden zweiten Tag ausgetauscht, und die Zellen wurden nahe Konfluenz in die log-Phase überführt.

Tabelle 1. Neurotrophe in-vitro-Aktivität

Vbd.		MS (M+1) <sup>+</sup>	DRG	Rattenhippo- campuszell- reaktion	M17-Zell- reaktion
(1)		238	+	123	115
(2)		356	NT	<100	<100
(3)		357	NT	145	<100
(4)		252	NT	140	<100
(5)		268	NT	105	<100
(6)		462	NT	105	<100

+ = Positive Ergebnisse für jedes Experiment

NT = nicht getestet

## Beispiel 10

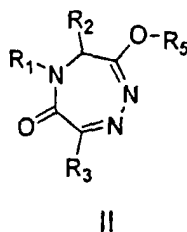
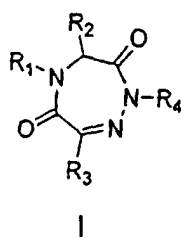
## Test auf Herauswachsen von Neuriten

**[0052]** Kulturen wurden mit normalem Pferdeserum (1:50; Vector Labs) für etwa 20 min. inkubiert, gespült und dann mit primärem Antikörper, Mikrotubuli-assoziiertem Protein 2 (anti-Mäuse-MAP-2; 1:1000; Chemicon) für etwa 2h bei etwa RT inkubiert. Im Anschluß an den primären Antikörper wurden die Kulturen gespült und mit Fluorescein-anti-Mäuse-IgG (rattenabsorbiert; 1:50; Vector Labs) für 1h inkubiert. Nach Fluorescein-Inkubation wurden die Kulturen gespült und in PBS auf einem Fluoreszenz-Plattenlesegerät abgelesen (Anregung: 485 nm; Emission: 530 nm). Eine Verbindung wurde als aktiv angesehen, wenn die Reaktion des Herauswachsens von Neuriten größer ist als die durchschnittliche mit DMSO behandelte Kontrollreaktion auf derselben Platte. Die Reaktion auf Testverbindung wurde als Prozente der mit DMSO behandelten Kontrolle angegeben. Die Signal-Rauschen-Trennung ist konsistent: die Fluoreszenz von DMSO-Kontrollvertiefungen ist wenigstens zweimal größer als Blindvertiefungen.

**[0053]** Während die vorstehende Beschreibung die Prinzipien der vorliegenden Erfindung lehrt, wobei Beispiele zu Zwecken der Veranschaulichung vorgelegt werden, wird man verstehen, daß die Praxis der Erfindung alle üblichen Variationen, Anpassungen und/oder Modifikationen umfasst, wie sie in den Schutzzumfang der folgenden Ansprüche und deren Äquivalente fallen.

## Patentansprüche

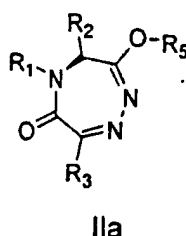
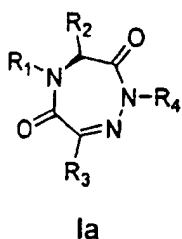
## 1. Verbindung von Formel I oder II



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben, wobei

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl und Heterocyclyl oder  $R_1$ , das an  $R_1$  gebundene Stickstoffatom und  $R_2$  zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen bilden, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N; und  $R_5$  ausgewählt ist aus  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl und Heterocyclyl oder  $R_1$ , das an  $R_1$  gebundene Stickstoffatom und  $R_2$  zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen bilden, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N.

## 2. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Struktur von Formel Ia oder IIa



wobei  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  sind, wie beansprucht in Anspruch 1.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_4$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, substituiert mit Aryl oder N-haltigem Heterocyclyl, ist.

4. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$   $C_4$ - $C_{10}$ -Alkyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$ , das an  $R_1$  gebundene Stickstoffatom und  $R_2$  zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen bilden, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N.

6. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$ , das an  $R_1$  gebundene Stickstoffatom und  $R_2$  zusammen



bilden.

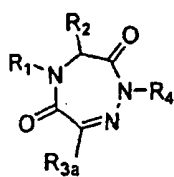
7. Verbindung nach Anspruch 1, die 1H-Pyrrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro- ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, die 1H-Pyrrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-1,5(2H)-dion, 4-(1,1-Dimethylpropyl)-7,8,9,9a-tetrahydro-2-[3-(3-pyridinyl)propyl]-, (9aS)- ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die die Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff umfaßt.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung von Formel Ia, worin  $R_{3a}$  ausgewählt ist aus  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl

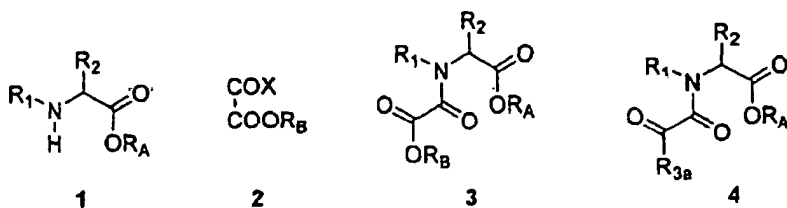
und Heterocyclyl oder  $R_1$ , das an  $R_1$  gebundene Stickstoffatom und  $R_2$  zusammen einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus mit 1 bis 4 Heteroatomen bilden, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus S, O und N,



Ia

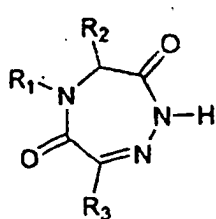
wobei das Verfahren umfaßt:

(a) Umsetzen von Verbindung 1 mit Verbindung 2, um Verbindung 3 zu bilden;

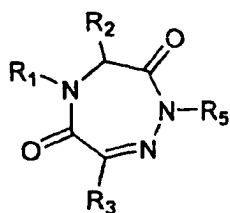


(b) Umsetzen von Verbindung 3 mit  $R_{3a}$ -M, um Verbindung 4 zu bilden; und  
(c) Umsetzen von Verbindung 4 mit  $H_2N-NHR_4$ , um die Verbindung Ia zu bilden.

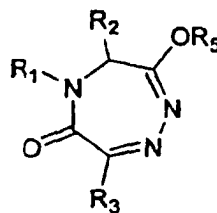
#### 11. Verfahren zur Herstellung der Verbindung von Formel Id und II



Ic



Id



II

wobei das Verfahren das Umsetzen von Verbindung Ic mit  $R_5Y$  umfaßt, worin Y Halogen ist, um Verbindungen Id und II zu bilden.

12. Verfahren nach Anspruch 11, das weiter den Schritt der Trennung der Verbindungen Ic und II durch Chromatographie umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen