



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

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 249/12, 401/04 // (C07D 401/04, 249:00, 213:00)	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54315 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02498 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 1999 (14.04.99) (30) Prioritätsdaten: 198 16 882.9 17. April 1998 (17.04.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRENNER, Michael [DE/DE]; Friedhofstrasse 9, D-55411 Bingen am Rhein (DE). BECHTEL, Wolf-Dietrich [DE/DE]; Mühlstrasse 3, D-55437 Appenheim (DE). PALLUK, Rainer [DE/DE]; Dammstrasse 21, D-55411 Bingen am Rhein (DE). WIENRICH, Marion [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer-Winter-Hohl 8b, D-55268 Nieder-Olm (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: TRIAZOLONES WITH A NEUROPROTECTIVE ACTION (54) Bezeichnung: TRIAZOLONE MIT NEUROPROTEKTIVER WIRKUNG (57) Abstract The invention relates to the use of triazolones as medicaments, especially as medicaments with a neuroprotective action, to novel triazolones and to methods for producing them. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung von Triazolonen als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung sowie neue Triazolone und Verfahren zu deren Herstellung.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Triazolone mit neuroprotektiver Wirkung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Triazolonen als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung sowie neue Triazolone und Verfahren
5 zu deren Herstellung.

Triazolone sind aus dem Stand der Technik bekannt und werden beispielsweise durch die Deutschen Offenlegungsschriften DE 19521162 und DE 3631511 sowie durch die Europäischen Patentanmeldungen EP 270 061 und EP 208 321 offenbart.
10 Die dort offenbarten Verbindungen weisen eine Wirksamkeit als Schädlingsbekämpfungsmittel auf und können insbesondere als Insektizide und Akarizide Verwendung finden.

Die vorliegende Erfindung offenbart im Gegensatz dazu Triazolone, die als
15 Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung, eingesetzt werden können. Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zu oder Aktivität an verschiedenen Rezeptortypen zeigen und eine neuroprotektive Wirkung aufweisen.

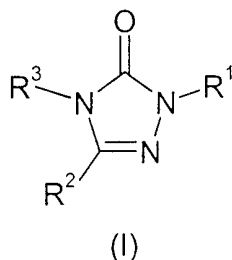
20 *In vitro* und *in vivo* Versuche haben gezeigt, daß die im Gehirn infolge von Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, globale und fokale Ischämie, Schädel-Hirn-Trauma, Hirn-Ödem und Hirn-Druck auftretenden Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität und somit vermehrter Transmitterfreisetzung beruhen. Neben Glutamat sind Histamin und Serotonin als Neurotransmitter von
25 besonderer Bedeutung. Darüberhinaus werden die Konzentrationen von insbesondere Calcium und Natrium Ionen verändert.

Es ist bekannt, daß nach systemischer Applikation von Glutamat Neuronen im Gehirn von Mäusen zerstört werden (S.M. Rothman und T.W. Olney, Trends in
30 Neurosciences 10 (1987) 299). Dieser Befund läßt unter anderem den Schluß zu, daß Glutamat eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt (R.Schwarzc und B. Meldrum, The Lancet 11 (1985) 140). Weiterhin sind Substanzen wie z.B. Quisqualinsäure, Kaininsäure, Ibotensäure, Glutaminsäure, N-Methyl-D-asparaginsäure (NMDA) und α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure
35 (AMPA) als exogene bzw. endogene Neurotoxine bekannt. Gehirnläsionen, die mit solchen Substanzen induziert werden können, sind vergleichbar mit jenen, welche mit Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen - wie z.B. Morbus Huntington und Morbus Alzheimer - auftreten. Substanzen und

lonen, welche die Aktivität der Glutamat-Rezeptoren und des mit diesem Rezeptor verbundenen Ionenkanals hemmen - wie z.B. kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren - schützen Gehirnzellen vor hypoxischen bzw. ischämischen Schäden. Diese Befunde zeigen, daß die Glutamat-Rezeptoren
 5 eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des ischämischen Schadens spielen.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die erfindungsgemäßen Triazolone eine antagonistische Aktivität am AMPA-Rezeptor aufweisen. Darüber hinaus zeigen diese Verbindungen eine hohe Affinität zu folgendem Rezeptortyp: "Na⁺ Kanal site 2"
 10 Bindungsstelle. Aufgrund dieser Befunde können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Triazolonen der allgemeinen Formel (I) als
 15 Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung,



worin

20

R¹ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen oder mehrere der Reste Halogen, Nitro, -CF₃, -CN, -OR⁴, -COOR⁴, -OCOR⁴, -SR⁵, -SO₂R⁵, -OSO₂R⁵, -NR⁶R⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder
 25 C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

R¹ ein C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Phenyl, -NR⁶R⁷, Halogen, Nitro, CF₃, CN oder -OR⁴ substituiert sein kann;

30

R² C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen oder mehrere der Reste Halogen, Nitro, -CF₃, -CN, -OR⁴, -COOR⁴, -OCOR⁴, -SR⁵,

- 3
- SO₂R⁵, -OSO₂R⁵, -NR⁶R⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;
- 5 R² ein C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Phenyl, -NR⁶R⁷, Halogen, Nitro, CF₃, CN oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- 10 R² ein C-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als Heteroatome 1, 2, 3 oder 4 Atome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 15 R³ Wasserstoff oder ein C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch -NR⁶R⁷, Halogen, Nitro, CF₃, CN oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- 20 R⁴ Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen oder -NR⁶R⁷ substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder ein Phenyl- oder Benzyl-Rest, der gegebenenfalls eine oder mehrere Methoxygruppen tragen kann;
- 25 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenyl oder Benzylrest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methoxy substituiert sein können;
- 30 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder -OR⁴ substituiert sein können;
- 35 R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, oder Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen, OR⁴, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁴ substituiert sein können;
- 35 R⁷ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder -OR⁴ substituiert sein können;

4

- 5 R^7 C_6 - C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, oder Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen, OR^4 , C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^4$ substituiert sein können;
oder
10 R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl oder durch Benzyl substituiert sein kann, bedeuten.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung, worin

- 15 R^1 Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^4$, $-COOR^4$, $-OCOR^4$, $-NR^6R^7$, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl substituiert sein kann;
- 20 R^1 C_1 - C_4 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann;
- 25 R^2 Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^4$, $-COOR^4$, $-OCOR^4$, $-NR^6R^7$, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl substituiert sein kann;
- 30 R^2 C_1 - C_4 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann;
- 35 R^2 ein C-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als Heteroatome 1, 2, 3 oder 4 Atome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 35 R^3 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkyl-Rest, der gegebenenfalls durch $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF_3 , CN oder $-OR^4$ substituiert sein kann;

- R^4 Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen oder $-NR^6R^7$ substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder ein Phenyl- oder Benzyl-Rest, der gegebenenfalls eine oder mehrere Methoxygruppen tragen kann;
- 5 R^6 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder $-OR^4$ substituiert sein können,
- 10 R^6 Phenyl oder Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen, OR^4 , C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^4$ substituiert sein können;
- 15 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder $-OR^4$ substituiert sein können,
- 20 R^7 Phenyl oder Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen, OR^4 , C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^4$ substituiert sein können;
oder
- 25 R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl oder durch Benzyl substituiert sein kann, bedeuten.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel
30 (I) als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung, worin

- R^1 Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-OR^4$ oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann;
- 35 R^1 C_1 - C_4 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann;

6

- 5 R^2 C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-OR^4$ oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann;
- 10 R^3 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkyl-Rest, der gegebenenfalls durch $-NR^6R^7$, Chlor, Brom oder $-OH$ substituiert sein kann;
- 15 R^4 Wasserstoff, gegebenenfalls durch Chlor, Brom oder $-NR^6R^7$ substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder ein Phenyl- oder Benzyl-Rest;
- 15 R^6 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl;
- 20 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl;
oder
- 20 R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen und gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl substituierten Ring, ausgewählt aus der Gruppe Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrrol oder Pyrrolidin, bedeuten.
- 25 Besonders bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung, worin
- 30 R^1 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl oder $-OR^4$ substituiert sein kann;
- 35 R^2 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl oder $-OR^4$ substituiert sein kann;

7

- R² ein C-verknüpfter Heterocyclus ausgewählt aus der Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin oder Triazin;
- 5 R³ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl die gegebenenfalls durch -NR⁶R⁷, Chlor, Brom oder -OH substituiert sein können;
- R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, die gegebenenfalls durch -NR⁶R⁷, Chlor, Brom oder -OH substituiert sein können;
- 10 R⁶ Wasserstoff, Methyl Ethyl, Propyl oder Benzyl;
- R⁷ Wasserstoff, Methyl Ethyl, Propyl oder Benzyl;
oder
- 15 R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch Methyl Ethyl, Propyl oder Benzyl substituierten Ring, ausgewählt aus der Gruppe Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrrol oder Pyrrolidin, bedeuten.
- 20 Erfindungsgemäß von besonderem Interesse ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung, worin
- 25 R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- 30 R² Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- R² Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin oder Pyrazin;
- 35 R³ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, die gegebenenfalls durch -NR⁶R⁷ sein können;
- R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, -CH₂CH₂-NR⁶R⁷ oder -CH₂CH₂CH₂-NR⁶R⁷;

8

R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl;
bedeuten.

5

Von besonderem Interesse ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung, worin

10

R¹ Methyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;

15

R² Methyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Chlor, Methyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;

R³ Wasserstoff, Methyl, -CH₂CH₂-NR⁶R⁷ oder
-CH₂CH₂CH₂-NR⁶R⁷;

20

R⁴ Methyl oder -CH₂CH₂-NR⁶R⁷;

R⁶ Methyl;

25

R⁷ Methyl, bedeuten.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen mit neuroprotektiver Wirkung enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Reste R¹, R² und R³ die zuvor genannte Bedeutung aufweisen.

Die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) schließt die Verwendung der gegebenenfalls vorliegenden Enantiomere oder Diastereomere in optisch reiner Form oder als Gemische mit ein. Desweiteren können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt werden. Als Säuren kommen

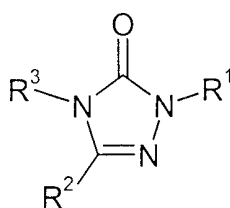
35

hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Methansulfonsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

5

Der Nachweis der Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) am AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) über literaturbekannte Verfahren geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329-350). Der Nachweis der Affinität der
 10 Triazolone der allgemeinen Formel (I) zur "Na⁺ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B. Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt.

Neben der Verwendung der vorstehend beschriebenen Verbindungen der
 15 allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung, zielt die vorliegende Erfindung ferner auf die neuen Triazolone der allgemeinen Formel (I)



(I)

20

worin

- | | | |
|--|--|---|
| 25

30

35 | R ¹

R ²

R ³

R ⁴

R ⁶ | Methyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl oder -OR ⁴ substituiert sein kann;

Methyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Chlor, Methyl oder -OR ⁴ substituiert sein kann;

Wasserstoff, Methyl, -CH ₂ CH ₂ -NR ⁶ R ⁷ oder -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NR ⁶ R ⁷ ;

Methyl oder -CH ₂ CH ₂ -NR ⁶ R ⁷ ;

Methyl; |
|--|--|---|

10

R⁷ Methyl, bedeuten,

mit der Maßgabe, daß R² nicht 2-Chlorphenyl sein kann sowie mit der Maßgabe, daß falls

5

a) R¹ Phenyl und R³ Wasserstoff bedeuten, R² nicht Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl oder 4-Methoxyphenyl sein kann;

b) R² Phenyl und R³ Wasserstoff bedeuten, R¹ nicht Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Dibromphenyl, 4-Methylphenyl oder 4-Methoxyphenyl sein kann;

10

c) R³ Methyl bedeutet, R¹ und R² nicht gleichzeitig Phenyl sein können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl oder Methoxy substituiert sein kann;

20

R² Phenyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann;

R³ Wasserstoff, Methyl oder -CH₂CH₂-NMe₂; bedeuten,

25

mit der Maßgabe, daß falls

a) R¹ Phenyl und R³ Wasserstoff bedeuten, R² nicht Phenyl, oder 4-Methoxyphenyl sein kann;

b) R² Phenyl und R³ Wasserstoff bedeuten, R¹ nicht Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Dibromphenyl, 4-Methylphenyl oder 4-Methoxyphenyl sein kann;

30

c) R³ Methyl bedeutet, R¹ und R² nicht gleichzeitig Phenyl sein können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

35

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen:

- 2-(2-Methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(2-Bromphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
5 5-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
5-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
4-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2-(2-methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(2-Chlorphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
10 2-(3-Chlorphenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(2-Fluorphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(3-Methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
15 2-(2-Ethylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(3-Fluorphenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
4-Methyl-2-(3-methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
4-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2-(3-methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
2-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;
20 2-(2-Bromphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on;

- Gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch
25 verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren
30 eingesetzt werden.

- Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind, beispielsweise Alkylenbrücken) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 4
35 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl,

Heptyl und Octyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Butyl oder auch tert.-Butyl werden auch die Abkürzungen Me, Et, Bu oder tBu verwendet.

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie
5 Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

10 Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel
15 Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enoether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der
20 nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden
25 Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Substituierte Alkynylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit
30 sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

35 Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder

wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10

- 5 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

10

Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁵R⁶ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin,

- 15 Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome

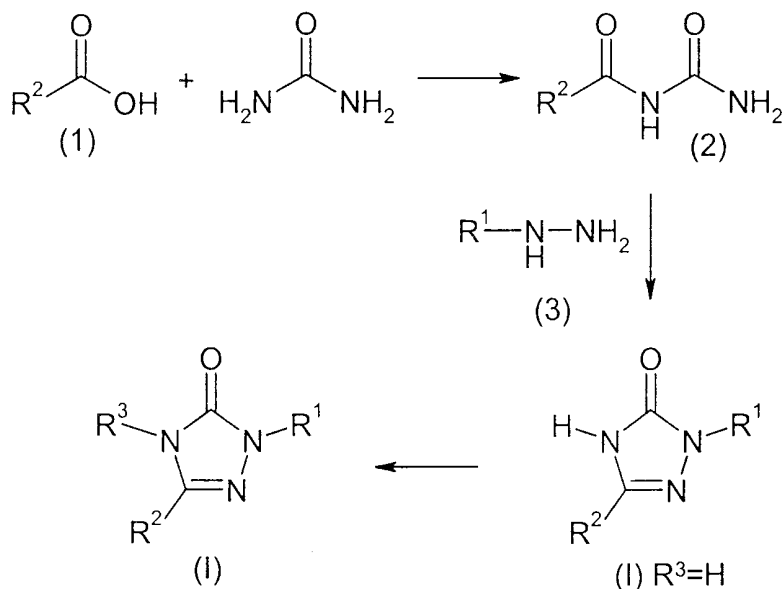
- 20 Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, 25 Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclen wie in den Definitionen angegeben, substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

30

14

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise gemäß der durch Schema 1 dargestellten Vorgehensweise synthetisiert werden.



5 Schema 1:

Hierzu werden die Carbonsäurederivate (1) mit Harnstoff in die N-Acylharnstoffe (2) überführt. Aus diesen lassen sich durch Umsetzung mit entsprechend substituierten Hydrazin-Derivaten (3) die Triazolone der allgemeinen Formel (I) mit R³=Wasserstoff erhalten, welche unter basischen Bedingungen über Alkylierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) transformiert werden können. Als Alkylierungsmittel kommen Chloride, Bromide, Jodide, Methansulfonate, Trifluormethansulfonate oder p-Toluolsulfonate in betracht.

15 Die vorliegende Erfindung soll anhand der folgenden allgemeinen Synthesevorschriften näher erläutert werden, ohne sie jedoch auf deren Gegenstand zu beschränken.

a) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-Acylharnstoffe (2):

20 0,1 Mol Carbonsäure-Derivat (1) werden zusammen mit 0,1 mol Harnstoff, 0,1 mol Triphenylphosphit und 0,1 mol Pyridin in 100 ml DMF gelöst und bis zum Ende der Reaktion bei 100°C gerührt (5- 24 Stunden). Das DMF wird im Vakuum verdampft, der Rückstand auf Wasser gegeben und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 15 -50%.

b) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Triazolone (I, mit $R^3=H$):

0,01 Mol N-Acylharnstoff-Verbindung (2) werden mit 0,01 mol Hydrazin-Derivat (3) 1 - 6 Stunden in 30 ml Decalin bei 170°C gerührt. Man läßt abkühlen und filtriert die entstandenen Kristalle ab, wäscht mit Diethylether und kristallisiert aus Essigester um. Ausbeute: 20 - 70%.

c) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Triazolone (I, mit $R^3=Methyl$):

1,2 mmol Triazolon-Verbindung (I, mit $R^3=H$) werden mit 2,4 mmol Methyljodid und 2,4 mmol Kaliumcarbonat in 20 ml Aceton 3 Stunden bei 60°C gerührt. Das Aceton wird im Vakuum verdampft, der Rückstand in Wasser und Essigester aufgenommen und die wässrige Phase noch 2 mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt über Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid oder Toluol/Methanol mit anschließendem Umkristallisieren aus Isopropanal/Benzin oder Ethanol. Ausbeute: 45 - 70%.

d) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Triazolone (I, mit $R^3=2\text{-Dimethylaminoethyl}$):

- 1,6 mmol Triazolon-Verbindung (I, mit $R^3=H$) werden in DMF gelöst, mit 1,6 mmol einer 60%igen Natriumhydrid-Suspension in Öl 0,5 Stunden bei 80°C gerührt und anschließend mit 4,8 mmol Dibromethan versetzt. Es wird 4 Stunden bei 120°C gerührt. Das DMF wird im Vakuum verdampft, der Rückstand in Wasser und Essigester aufgenommen und die wässrige Phase noch 1 mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt über Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Essigester-Gemischen.
- Die so gewonnene Menge an Bromethan-Derivat wird für 2 Stunden bei 1,8 bar mit einem Überschuß an Dimethylamin bei 100°C in Dioxan umgesetzt. Das Dioxan wird im Vakuum verdampft, der Rückstand in verd. wässriger Salzsäure-Lösung und Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird noch 2 mal mit verd. wässriger Salzsäure-Lösung extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt. Die ammoniakalische Lösung wird 3 mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen, mit etherischer HCl versetzt und das Hydrochlorid mit wasserfreiem Ether ausgefällt. Ausbeute: 35 - 50%.

Gemäß den zuvor beschriebenen Verfahren oder in Anlehnung an Analogieverfahren können die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden:

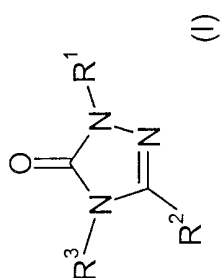
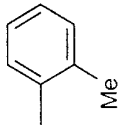
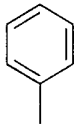
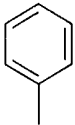
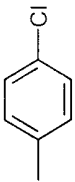
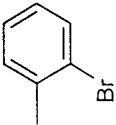
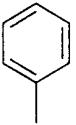
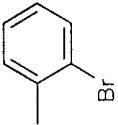
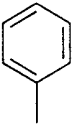
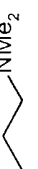
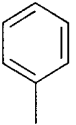
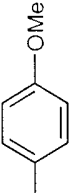
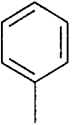
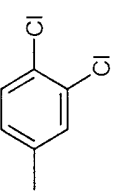
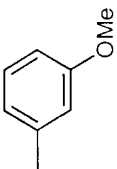
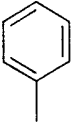
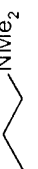
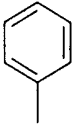
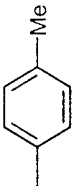
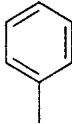
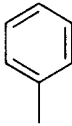
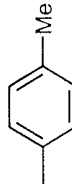
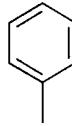
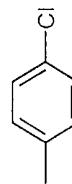
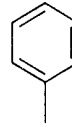
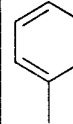
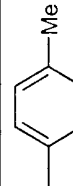
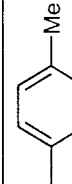
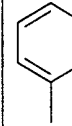
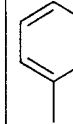
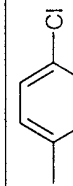
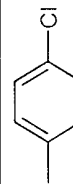
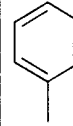
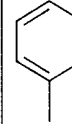
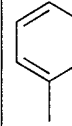
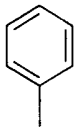
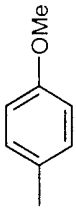
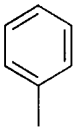
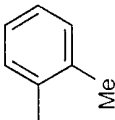
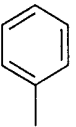
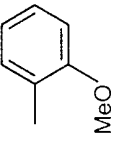
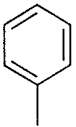
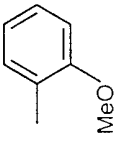
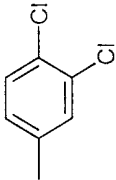
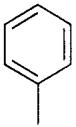
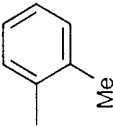
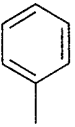
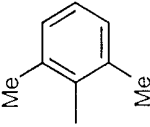
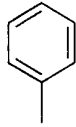


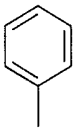
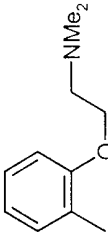
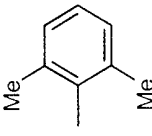
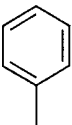
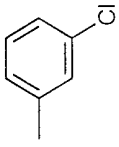
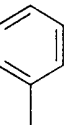
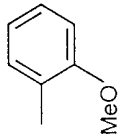
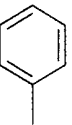
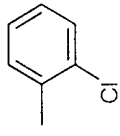
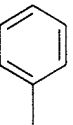
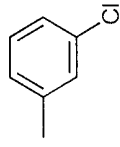
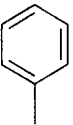
Tabelle 1:

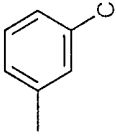
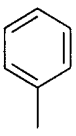
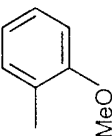
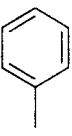
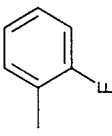
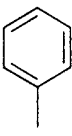
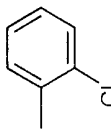
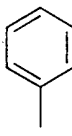
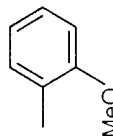
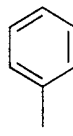
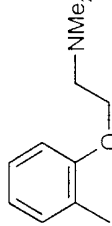
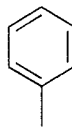
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
1			-H	208-211	2-(2-Methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
2			-H	220-224	2-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
3				220-226	4-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2,5-diphenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
4			-H	224-226	2-(3-Methoxyphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
5			-Methyl	81-83	2-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

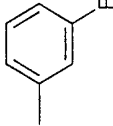
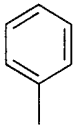
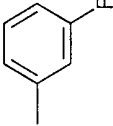
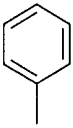
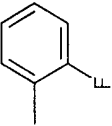
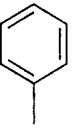
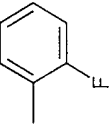
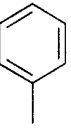
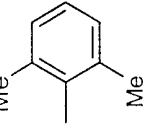
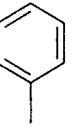
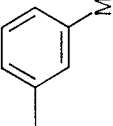
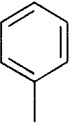
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
6			-Methyl	91-93	4-Methyl-2-(2-methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
7			-H	-	5-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
8			-Methyl	80-82	2-(2-Bromphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
9				234-236 ^a	2-(2-Bromphenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
10			-H	233-235	5-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
11			-H	>300	5-(3,4-Dichlorphenyl)-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
12				227-230 ^a	4-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2-(3-methoxyphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
13			-H	255	5-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
14				72 ^a	4-(3-N,N-Dimethylaminopropyl)-2,5-diphenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
15			-H	234-236	2-(4-Methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
16			-H	258-268	2-(4-Chlorophenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
17			-Methyl	109-111	5-(4-Methylphenyl)-4-methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
18			-Methyl	108	2-(4-Methylphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
19			-Methyl	111-113	5-(3,4-Dichlorophenyl)-4-methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
20			-Methyl	110-111	2-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
21			-H	176	5-(2-Methylphenyl)-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

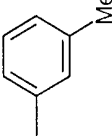
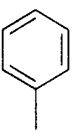
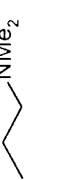
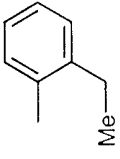
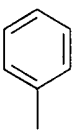
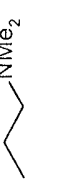
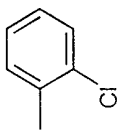
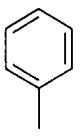
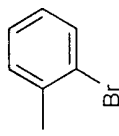
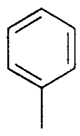
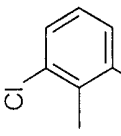
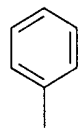
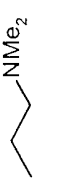
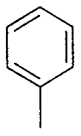
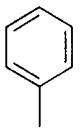
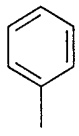
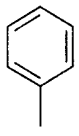
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
22			-Methyl	118	5-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
23			-Methyl	88-89	5-(2-Methylphenyl)-4-methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
24			-H	217	5-(2-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
25			-Methyl	117	5-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
26			-H	>280	2-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
27				204-207 ^a	4-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2-(2-methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
28			-H	253	2-(2,5-Dimethylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

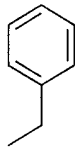
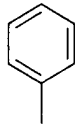
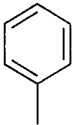
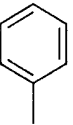
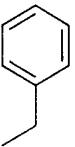
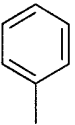
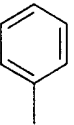
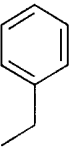
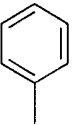
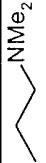
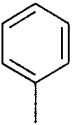
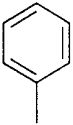
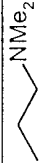
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
29			-Methyl	184-186 ^a	4-Methyl-5-[2-(2-N,N-dimethylaminoethyl)phenyl]-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
30			-Methyl	101-103	4-Methyl-2-(2,5-dimethylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
31			-H	264	2-(3-Chlorphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
32			-H	275-277	2-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
33			-H	257	2-(2-Chlorphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
34			-Methyl	82-83	2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

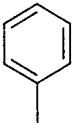
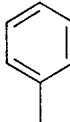
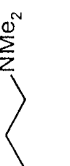
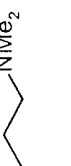
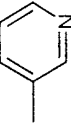
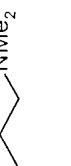
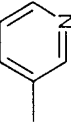
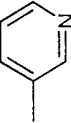
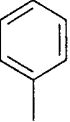
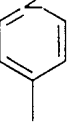
Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
35				196 ^a	2-(3-Chlorophenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
36			-Methyl	105	2-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
37			-H	238-240	2-(2-Fluorophenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
38				228-230 ^a	2-(2-Chlorophenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
39				240-242 ^a	2-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
40			-Methyl	188-191 ^a	4-Methyl-2-[2-(2-N,N-dimethylaminoethyl)phenyl]-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
41			-H	253-254	2-(3-Fluorphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
42			-Methyl	81	2-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
43				201-202 ^a	2-(2-Fluorphenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
44			-Methyl	65-66	2-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
45				215-217 ^a	4-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2-(2,5-dimethylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
46			-H	207-208 ^a	2-(3-Methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
47			-H	297	2-(2,5-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
48			-H	209-210	2-(2-Ethylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
49				201-203 ^a	2-(3-Fluorophenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
50			-Methyl	91-92	4-Methyl-2-(3-methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
51			-Methyl	156-158	2-(2,5-Dichlorophenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
52			-Methyl	72-74	2-(2-Ethylphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
53				204-206 ^a	4-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2-(3-methylphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
54				203 ^a	2-(2-Ethylphenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
55			-Methyl	94-96	2-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
56			-H	246-264	2-(2-Bromphenyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
57				222-224 ^a	2-(2,5-Dichlorphenyl)-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
58			-Methyl		4-Methyl-2,5-diphenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
59			-H	234-237	2,5-Diphenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
60			-H	220	2-Benzyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
61		-Methyl	-H	185-187	5-Methyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
62		-Methyl	-Methyl	96-98	4,5-Dimethyl-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
63	-Methyl		-H	217-218	2-Methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
64			-Methyl	62-64	2-Benzyl-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
65	-tert.-Butyl		-H	171-173	2-tert.-Butyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
66				188-190 ^a	2-Benzyl-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
67	-Methyl		-Methyl	140-142	2,4-Dimethyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
68	-Methyl			192-194 ^a	2-Methyl-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on

Beispiel	-R ¹	-R ²	-R ³	Schmp. [°C]	Chemische Bezeichnung
69	-tert.-Butyl		-Methyl	67-68	2-tert.-Butyl-4-methyl-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
70		-Methyl		139 ^a	5-Methyl-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-2-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
71	-tert.-Butyl			162 ^a	2-tert.-Butyl-4-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
72				229 ^b	4-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2-phenyl-5-(3-pyridyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
73			-H	246 ^a	2-Phenyl-5-(3-pyridyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
74			-Methyl	185-187 ^a	4-Methyl-2-phenyl-5-(3-pyridyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
75			-H	290	2-Phenyl-5-(4-pyridyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on

a) xHCl; b) x 2HCl;

27

Der Nachweis der Wirkung am AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329-350).

Die Testung erfolgte bei einer Testkonzentration von 100 μ M.

5

Tabelle 2: Hemmung des Kainat-induzierten Signals am AMPA-Rezeptor

Beispiel	AMPA Inh. [%]
1	58
5	58
8	87
22	50
25	72
27	64
32	73
33	97

Beispiel	AMPA Inh. [%]
37	86
42	96
44	76
46	54
48	63
50	71
55	80
56	96

- 10 Der Nachweis der Affinität zur "Na⁺ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B. Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt.

Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 μ M.

Tabelle 3:

15

Beispiel	Ki [μ m]
27	5,41
35	2.08
49	6.58
53	5.78

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Triazolonderivate der allgemeinen Formel (I) bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden können. Hierunter fallen beispielsweise: Status epilepticus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amyotrope laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke, globale cerebrale Ischämie bei Herzstillstand, Diabetische Polyneuropathie, Tinnitus, perinatale Asphyxie, Psychose, Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder
5 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

10 Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können,
15 hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in
20 Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche
25 organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker)
30 Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral - insbesondere auf
35 dem Wege der Infusion - intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit

verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden. Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

10

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung 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 der Tag zu verteilen.

20

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. deren Säureadditionssalze auch mit andersartigen Wirkstoffen kombiniert werden.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
30	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
35	Magnesiumstearat	5 mg
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt
 5 und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
10	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
15	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		400 mg

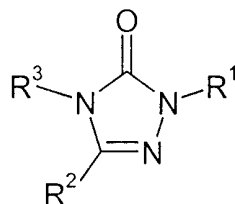
20 Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten
 25 geeigneter Größe.

C)	<u>Ampullenlösung</u>	
	Wirkstoff	50 mg
30	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird
 35 pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1) Verwendung von Triazolonen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel,



(I)

worin

- 5
- 10 R^1 C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen oder mehrere der Reste Halogen, Nitro, -CF₃, -CN, -OR⁴, -COOR⁴, -OCOR⁴, -SR⁵, -SO₂R⁵, -OSO₂R⁵, -NR⁶R⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;
- 15 R^1 ein C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Phenyl, -NR⁶R⁷, Halogen, Nitro, CF₃, CN oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- 20 R^2 C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen oder mehrere der Reste Halogen, Nitro, -CF₃, -CN, -OR⁴, -COOR⁴, -OCOR⁴, -SR⁵, -SO₂R⁵, -OSO₂R⁵, -NR⁶R⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;
- 25 R^2 ein C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Phenyl, -NR⁶R⁷, Halogen, Nitro, CF₃, CN oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- 30 R^2 ein C-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als Heteroatome 1, 2, 3 oder 4 Atome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

33

- R³ Wasserstoff oder ein C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch -NR⁶R⁷, Halogen, Nitro, CF₃, CN oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- 5 R⁴ Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen oder -NR⁶R⁷ substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder ein Phenyl- oder Benzyl-Rest, der gegebenenfalls eine oder mehrere Methoxygruppen tragen kann;
- 10 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenyl oder Benzyrest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methoxy substituiert sein können;
- 15 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder -OR⁴ substituiert sein können;
- 20 R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, oder Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen, OR⁴, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁴ substituiert sein können;
- R⁷ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder -OR⁴ substituiert sein können;
- 25 R⁷ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, oder Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen, OR⁴, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁴ substituiert sein können;
oder
- 30 R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl oder durch
- 35 Benzyl substituiert sein kann, bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

- 5 2) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 als Arzneimittel, worin

- 10 R^1 Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^4$, $-COOR^4$, $-OCOR^4$, $-NR^6R^7$, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl substituiert sein kann;
- R^1 C_1 - C_4 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann;
- 15 R^2 Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Nitro, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^4$, $-COOR^4$, $-OCOR^4$, $-NR^6R^7$, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl substituiert sein kann;
- 20 R^2 C_1 - C_4 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann;
- R^2 ein C-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als Heteroatome 1, 2, 3 oder 4 Atome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der
25 gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- R^3 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkyl-Rest, der gegebenenfalls durch $-NR^6R^7$, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF_3 , CN oder $-OR^4$ substituiert sein kann;
- 30 R^4 Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen oder $-NR^6R^7$ substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder ein Phenyl- oder Benzyl-Rest, der gegebenenfalls eine oder mehrere Methoxygruppen tragen kann;
- 35 R^6 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder $-OR^4$ substituiert sein können,

35

- R^6 Phenyl oder Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen, OR^4 , C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^4$ substituiert sein können;
- 5 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder $-OR^4$ substituiert sein können,
- 10 R^7 Phenyl oder Benzyl, die gegebenenfalls durch Halogen, OR^4 , C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^4$ substituiert sein können;
oder
- 15 R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl oder durch Benzyl substituiert sein kann, bedeuten,
- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

3) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1
25 oder 2 als Arzneimittel, worin

- R^1 Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-OR^4$ oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann;
- 30 R^1 C_1 - C_4 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann;
- R^2 C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-OR^4$ oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann;

35

36

- R² ein C-verknüpfter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe Furan, Pyran, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Triazin, Oxazol oder Isoxazol;
- 5 R³ Wasserstoff oder ein C₁-C₄-Alkyl-Rest, der gegebenenfalls durch -NR⁶R⁷, Chlor, Brom oder -OH substituiert sein kann;
- R⁴ Wasserstoff, gegebenenfalls durch Chlor, Brom oder -NR⁶R⁷ substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder ein Phenyl- oder Benzyl-Rest;
- 10 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl;
- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl; oder
- 15 R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen und gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituierten Ring, ausgewählt aus der Gruppe Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrrol oder Pyrrolidin, bedeuten,
- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 25 4) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 als Arzneimittel, worin
- R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl,
- 30 Propyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- R² Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- 35 R² ein C-verknüpfter Heterocyclus ausgewählt aus der Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin oder Triazin;

37

- R³ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl die gegebenenfalls durch
 -NR⁶R⁷, Chlor, Brom oder -OH substituiert sein können;
- 5 R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, die gegebenenfalls durch
 -NR⁶R⁷, Chlor, Brom oder -OH substituiert sein können;
- R⁶ Wasserstoff, Methyl Ethyl, Propyl oder Benzyl;
- 10 R⁷ Wasserstoff, Methyl Ethyl, Propyl oder Benzyl;
 oder
- 15 R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen
 gegebenenfalls durch Methyl Ethyl, Propyl oder Benzyl substituierten
 Ring, ausgewählt aus der Gruppe Piperidin, Piperazin, Morpholin,
 Pyrrol oder Pyrrolidin, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer
 Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer
 Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
 unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 20 5) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der
 Ansprüche 1 bis 4 als Arzneimittel, worin
- 25 R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls
 durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl,
 Propyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- 30 R² Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch
 einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl,
 Propyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;
- R² Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin oder Pyrazin;
- 35 R³ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, die gegebenenfalls durch
 -NR⁶R⁷ sein können;
- R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, -CH₂CH₂-NR⁶R⁷ oder -CH₂CH₂CH₂-NR⁶R⁷;

38

R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl;
bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
Säureadditionssalze.

6) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der
Ansprüche 1 bis 5 als Arzneimittel, worin

R¹ Methyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen
oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl oder -OR⁴
substituiert sein kann;

R² Methyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der
Reste Chlor, Methyl oder -OR⁴ substituiert sein kann;

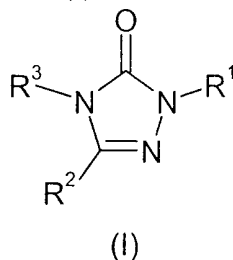
R³ Wasserstoff, Methyl, -CH₂CH₂-NR⁶R⁷ oder
-CH₂CH₂CH₂-NR⁶R⁷;

R⁴ Methyl oder -CH₂CH₂-NR⁶R⁷;

R⁶ Methyl;

R⁷ Methyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
Säureadditionssalze.

39
7) Triazolone der allgemeinen Formel (I)



worin

5

R^1 Methyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl oder $-OR^4$ substituiert sein kann;

10

R^2 Methyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste Chlor, Methyl oder $-OR^4$ substituiert sein kann;

R^3 Wasserstoff, Methyl, $-CH_2CH_2-NR^6R^7$ oder $-CH_2CH_2CH_2-NR^6R^7$;

15

R^4 Methyl oder $-CH_2CH_2-NR^6R^7$;

R^6 Methyl;

20

R^7 Methyl, bedeuten,

mit der Maßgabe, daß R^2 nicht 2-Chlorphenyl sein kann sowie mit der Maßgabe, daß falls

25

- a) R^1 Phenyl und R^3 Wasserstoff bedeuten, R^2 nicht Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl oder 4-Methoxyphenyl sein kann;
- b) R^2 Phenyl und R^3 Wasserstoff bedeuten, R^1 nicht Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Dibromphenyl, 4-Methylphenyl oder 4-Methoxyphenyl sein kann;
- c) R^3 Methyl bedeutet, R^1 und R^2 nicht gleichzeitig Phenyl sein können,

30

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

8) Triazolone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 7, worin

- 5 R¹ Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere der Reste
Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl oder Methoxy substituiert sein kann;
- R² Phenyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann;
- R³ Wasserstoff, Methyl oder -CH₂CH₂-NMe₂;
 bedeuten,
- 10 mit der Maßgabe, daß falls
- a) R¹ Phenyl und R³ Wasserstoff bedeuten, R² nicht Phenyl,
 oder 4-Methoxyphenyl sein kann;
- b) R² Phenyl und R³ Wasserstoff bedeuten, R¹ nicht Phenyl,
 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Dibromphenyl, 4-Methylphenyl
15 oder 4-Methoxyphenyl sein kann;
- c) R³ Methyl bedeutet, R¹ und R² nicht gleichzeitig Phenyl sein
 können,
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
20 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 9) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 7
 oder 8 als Arzneimittel.
- 25 10) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1
 bis 8 als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung.
- 11) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1
 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
30 neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener
 Genese.
- 12) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1
 bis 8 zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie
35 Gehirnschämie verschiedener Genese.

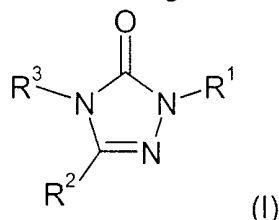
- 13) Verfahren zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese welches die Verabreichung einer wirksamen Dosis einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 8 umfaßt.

5

- 14) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

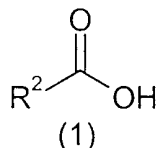
10

- 15) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

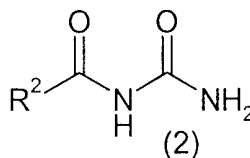


worin die Reste R¹, R² und R³ die in den Ansprüchen 7 oder 8 genannte Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (1)

15

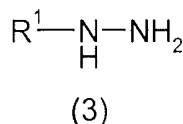


worin der Rest R² die in den Ansprüchen 7 oder 8 genannte Bedeutung aufweisen kann, in ein N-Acylharnstoff-derivat der allgemeinen Formel (2)



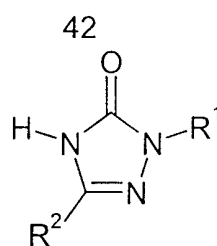
20

überführt wird, das durch Umsetzung mit einem Hydrazinderivat der Formel (3),



worin der Rest R¹ die in den Ansprüchen 7 oder 8 genannte Bedeutung aufweisen kann, zur Bildung eines Triazolons der allgemeinen Formel (I) mit R³=Wasserstoff

25



(I) $R^3=H$

führt, welches abschließend unter basischen Bedingungen mit Elektrophilen der allgemeinen Formel

$L-R^3$,

- 5 wobei L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolsulfonyl darstellt und R^3 die in den Ansprüchen 7 oder 8 angegebene Bedeutung aufweist, umgesetzt wird.