



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 30 604 A1 2004.01.29**

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 30 604.4**

(22) Anmeldetag: **08.07.2002**

(43) Offenlegungstag: **29.01.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 471/04**
A61K 31/53

(71) Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:
Hendrix, Martin, Dr., 51519 Odenthal, DE;
Brückner, David, Dr., 45128 Essen, DE; Friedl,
Arno, Dr., 51427 Bergisch Gladbach, DE; Gerlach,
Irene, Dr., 50935 Köln, DE; Hinz, Volker, Dr., 50670
Köln, DE; Keldenich, Jörg, Dr., 42113 Wuppertal,
DE; Mauler, Frank, Dr., 51491 Overath, DE;
Niewöhner, Ulrich, Dr., 42929 Wermelskirchen, DE;
Schauss, Dagmar, 42697 Solingen, DE;
Schlemmer, Karl-Heinz, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Tersteegen, Adrian, Dr., 42553 Velbert, DE;
Yalkinoglu, Özkan, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Heterocyclisch substituierte Imidazotriazine**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue heterocyclisch substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft neue heterocyclisch substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.

Stand der Technik

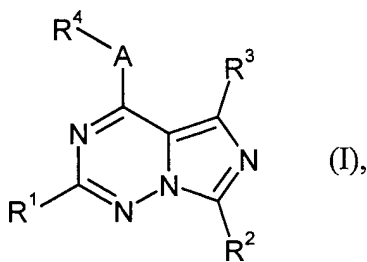
[0002] Die cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP gehören zu den wichtigsten intrazellulären Botenstoffen. Bei der Regulation der Konzentrationen von cGMP und cAMP spielen Phosphodiesterasen (PDEs) eine wesentliche Rolle. Bisher sind 11 Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen bekannt (PDE 1 – 7: Beavo et al. Mol. Pharmacol. 1994, 399–405; PDE 8 – 10: Soderling und Beavo Curr. Opin. Cell Biol. 2000, 12, 174–179; PDE 11: Fawcett et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2000, 97, 3702–3707).

[0003] Die PDE 10A hydrolysiert sowohl cAMP als auch cGMP (Fujishige J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438–18445). Transkribierte PDE 10A wurde vor allem in den Putamen- und Caudate Nucleus-Regionen des Gehirns sowie in Schilddrüsen- und Hodengewebe identifiziert. Im Vergleich zu normalem Gewebe wird die PDE 10A-mRNA außerdem verstärkt in bestimmten Tumorgeweben, wie beispielsweise in Geweben von Brust-, Leber-, Colon- und Lungentumoren exprimiert.

[0004] Die Synthese von 4-Amino-2,5-diphenyl-7-methylthio-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazinen ist aus Synthesis 1989, 843–847 bekannt.

[0005] Im US 3,941,785 werden 2-Amino-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine als PDE-Inhibitoren mit spasmolytischer Wirkung zur Behandlung von Asthma, Bronchitis, chronischem Herzversagen sowie Hauterkrankungen beschrieben.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₄-Cycloalkyl,

R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

und

R⁴ C₆-C₁₀-Aryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C₁-C₆-Alkylthio und -NR⁷R⁸ substituiert sein kann,

worin

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkylcarbonyl,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

[0007] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

[0008] Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

[0009] Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

[0010] Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

[0011] Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

[0012] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

[0013] C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

[0014] C₁-C₆-Alkyl)carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl.

[0015] C₁-C₆-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

[0016] C₆-C₁₀-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

[0017] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

[0018] 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen ausgewählt aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranlyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

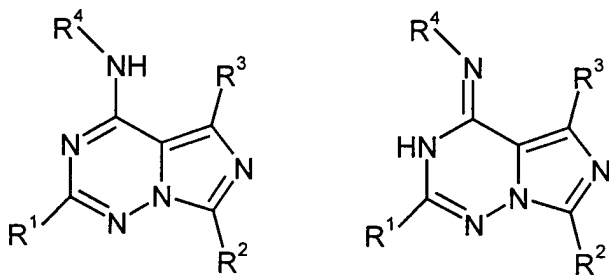
[0019] 5 bis 8-gliedriger Heterocyclus steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, wobei mindestens eines der Heteroatomen bzw. Heterogruppen ein Stickstoffatom ist. 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind O, N und S bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist 5- bis 7-gliedriges, monocyclisches gesättigtes Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

[0020] C₃-C₄-Cycloalkyl steht für monocyclisches Cycloalkyl, z.B. Cyclopropyl und Cyclobutyl.

[0021] C₁-C₆-Hydroxyalkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Hydroxyalkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Hydroxymethyl, 1- oder 2-Hydroxyethyl, 1-, 2- oder 3-n-Hydroxypropyl, 1- oder 2-Hydroxyisopropyl, 1-Hydroxy-tert.butyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-n-Hydroxypentyl und 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-n-Hydroxyhexyl.

[0022] Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

[0023] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft für A = NH gezeigt wird:



[0024] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann, wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl,

R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

und

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

[0025] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

R², R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

[0026] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für Thienyl, Furyl, Thiazolyl oder Pyridyl steht, die jeweils mit bis zu 2 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein können,

wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

R², R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

[0027] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ meta-Pyridyl, das mit bis zu 2 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

R², R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

[0028] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

R² C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

R¹, R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben sowie deren Salze, Solvate sowie Solvate der Salze.

[0029] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 C₁-C₆-Alkoxyresten substituiert sein kann, bedeutet und

R¹, R², R³ und A die obengenannten Bedeutungen haben

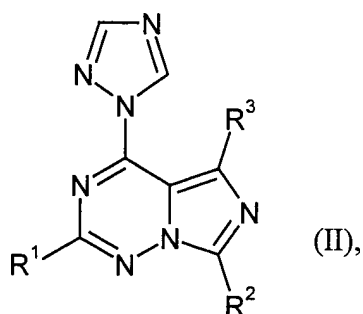
sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

[0030] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

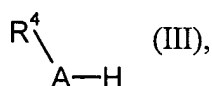
in welcher

R⁴ 3,4,5-Trimethoxyphenyl bedeutet und
R¹, R², R³ und A die obengenannten Bedeutungen haben
sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

[0031] Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wozu man Verbindungen der Formel



in welcher R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,
mit Verbindungen der Formel



in welcher R⁴ und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,
zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt und diese gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln
und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

[0032] Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze, gegebenenfalls in Gegenwart von Base und/oder Hilfsreagenzien, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

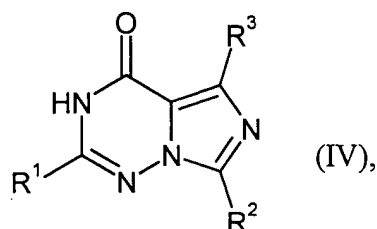
[0033] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Nitroalkane wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Alkylnitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin, bevorzugt Pyridin, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylsulfoxid; bevorzugt ist auch eine Reaktion ohne Lösungsmittel in der Schmelze.

[0034] Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, Alkalihydride wie Natriumhydrid, organische Amine wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumhydrid, Triethylamin, Kalium-tert.-butylat oder DBU.

[0035] Hilfsreagenzien sind beispielsweise Kaliumfluorid oder Dimethylaminopyridin oder/und Kronenether, bevorzugt 15-Krone-5, 18-Krone-8 oder 12-Krone-4.

[0036] Die Verbindungen (III) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0037] Zur Herstellung der Verbindungen (II) können Verbindungen der Formel



in welcher

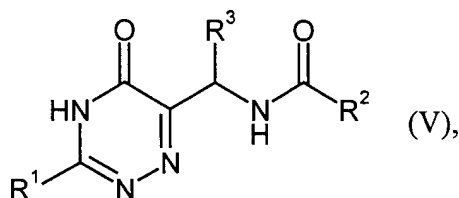
R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,
mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Sulfurylchlorid und/oder Thionylchlorid, umgesetzt werden.

[0038] Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 20°C bei Normaldruck (vgl. z.B. Knutsen et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1985, 621-630; A. Kraszewski, J. Stawinski, Tetrahedron Lett. 1980, 21, 2935).

[0039] Bevorzugte inerte Lösungsmittel sind Pyridin, Trichlormethan, Diethylphenylamin, Dioxan oder Acetonitril.

[0040] Bevorzugt Basen sind Triethylamin, Pyridin oder Diethylphenylamin.

[0041] Zur Herstellung der Verbindungen (IV) können Verbindungen der Formel



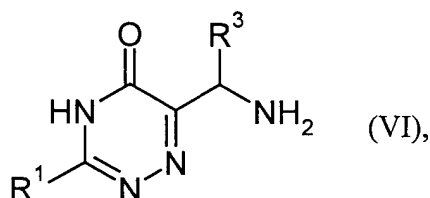
in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit geeigneten Dehydratisierungsreagenzien (z.B. Lewis-Säuren), bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphor-pentoxid, Polyphosphorsäure oder Methylsulfonsäurechlorid umgesetzt werden.

[0042] Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 40 bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. Charles et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1980, 1139).

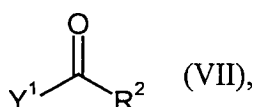
[0043] Als inertes Lösungsmittel ist 1,2-Dichlorethan bevorzugt.

[0044] Zur Herstellung der Verbindungen (V) können Verbindungen der Formel



oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid-Salze, in welcher R¹ und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



in welcher R² die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Y¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht, umgesetzt werden.

[0045] Falls Y¹ für Halogen steht, kann die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

[0046] Als inerte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid bevorzugt.

[0047] Als Base ist Triethylamin bevorzugt.

[0048] Falls Y¹ für Hydroxy steht, kann die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder Kondensationsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

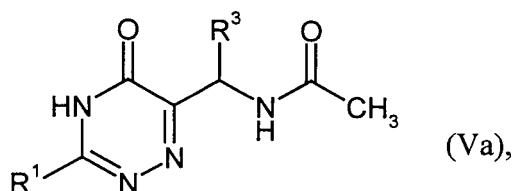
[0049] Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid), Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, Propanphosphonsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU) oder 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder Benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) oder Mischungen aus diesen Verbindungen.

[0050] Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

[0051] Besonders bevorzugt sind die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin.

[0052] Die Verbindungen (VII) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0053] Zur Herstellung der Verbindungen (VI) können Verbindungen der Formel



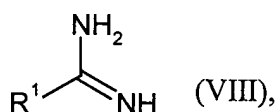
in welcher R¹ und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit einer Säure umgesetzt werden.

[0054] Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 100°C bei Normaldruck erfolgen.

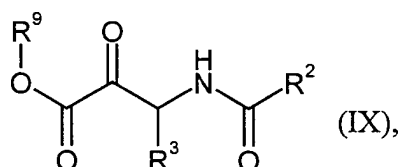
[0055] Neben den bereits erwähnte inerten Lösungsmitteln können bei dieser Reaktion Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, bevorzugt Methanol oder Ethanol, verwendet werden.

[0056] Säuren sind beispielsweise organische Säuren wie Essigsäure und Trifluoressigsäure oder anorganische Säuren wie Schwefelsäure, Chlorwasserstoff und Bromwasserstoff oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser; besonders bevorzugt ist Chlorwasserstoff oder Chlorwasserstoff/Wasser.

[0057] In einem alternativen Verfahren können zur Herstellung der Verbindungen (V) Verbindungen der Formel



oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salze, in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist, in der ersten Stufe mit Hydrazin und das resultierende Reaktionsprodukt in einer zweiten Stufe mit Verbindungen der Formel



in welcher

R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

R⁹ für (C₁-C₄)-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht, umgesetzt werden.

[0058] Die Umsetzung der ersten Stufe kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. K.M. Doyle, F. Kurzer, Synthesis 1974, 583).

[0059] Die Umsetzung der zweiten Stufe kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 120°C bei Normaldruck erfolgen.

[0060] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid; bevorzugt sind Methanol oder Ethanol.

[0061] Die Verbindungen (Va) können unter Verwendung von Verbindungen (VIII) und Verbindungen (IX), in welcher R² für Methyl steht, unter den gleichen Bedingungen wie die Verbindungen (V) hergestellt werden.

[0062] Zur Herstellung der Verbindungen (VIII) können Verbindungen der Formel

[0063]

R¹-Y²

(X)

in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist und Y² für Alkoxy-carbonyl, bevorzugt Methoxy-carbonyl oder Ethoxy-carbonyl, oder Cyano steht, mit Trimethylaluminium umgesetzt werden.

[0064] Bevorzugt kann die Umsetzung in geradkettigen Kohlenwasserstoffen, z. B. Hexan als inertem Lösungsmittel und unter Zugabe von Ammoniumsalzen wie Ammoniumchlorid erfolgen.

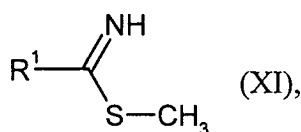
[0065] Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von zunächst bei -20°C und anschließend bei 20°C bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. für Cyano: R.S. Garigipati, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 1969–1972; für Alkoxy-carbonyl: H. Gielen, C. Alonso-Alija, M. Hendrix, U. Niewöhner, D. Schauss, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 419–421).

[0066] Als inertes Lösungsmittel ist bevorzugt Toluol.

[0067] Falls Y² für Cyano steht, kann die Umsetzung in einem alternativen Verfahren mit Ammoniumbromid oder -chlorid und gasförmigem Ammoniak bei 140°C bis 150°C im Autoklaven oder mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amin und Chlorwasserstoff in Diethylether erfolgen (vgl. R.T. Boéré, et al., J. Organomet. Chem. 1987, 331, 161–167).

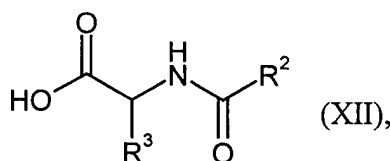
[0068] Die Verbindungen (X) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0069] Anstelle der Verbindungen (VIII) können auch Verbindungen der Formel

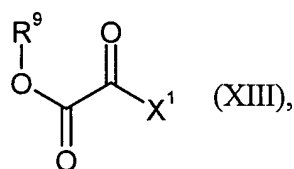


in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist, eingesetzt werden. Die Verbindungen (XI) können nach K.M. Doyle, F. Kurzer, Synthesis 1974, 583 hergestellt werden.

[0070] Zur Herstellung der Verbindungen (IX) können Verbindungen der Formel



in welcher R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit Verbindungen der Formel



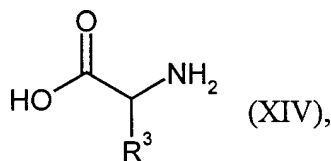
in welcher R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweist und X¹ für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umgesetzt werden.

[0071] Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Base und/oder eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. Charles, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, 1139).

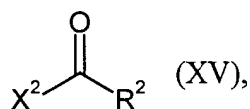
[0072] Bevorzugte inerte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran oder Diethylether.

[0073] Die Verbindungen (XIII) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0074] Zur Herstellung der Verbindungen (XII) können Verbindungen der Formel



in welcher R³ die oben angegebene Bedeutung aufweist, mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^2 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umgesetzt werden.

[0075] Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und Trimethylsilylchlorid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10 bis 60°C bei Normaldruck erfolgen.

[0076] Bevorzugtes inertes Lösungsmittel ist Methylenchlorid.

[0077] Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, gegebenenfalls in einer Mischung mit Wasser, Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, organische Amine wie DBU, Triethylamin, Pyridin, Piperidin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, Natrium- oder Kaliumhydroxid in einer Mischung mit Wasser.

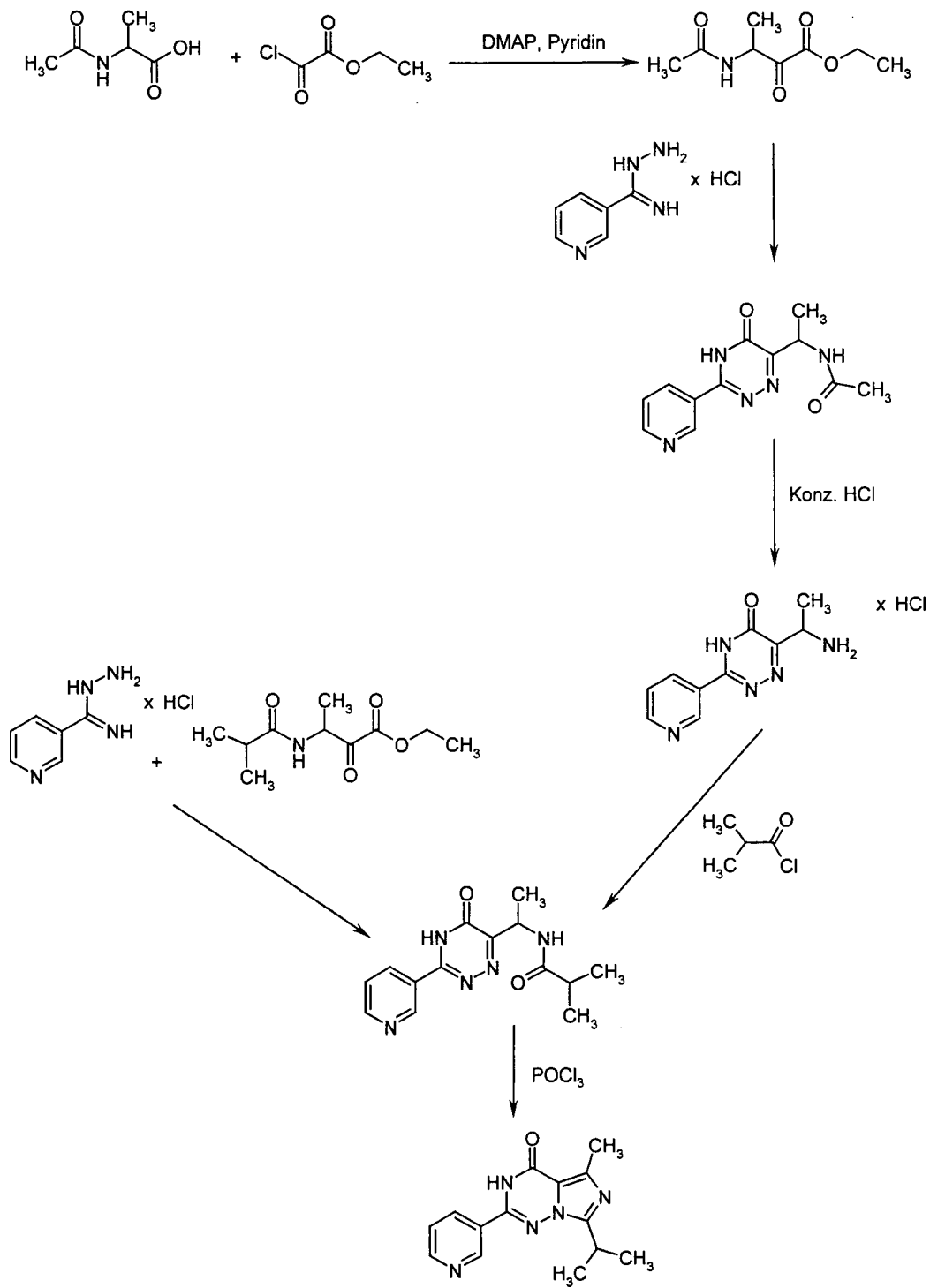
[0078] Die Verbindungen (XIV) und (XV) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0079] Für die Synthesen von Zwischenprodukten für die Herstellung der Verbindungen (I) finden gegebenenfalls auch die in WO 99/24433 und EP-A-1 092 719 beschriebenen Methoden Verwendung.

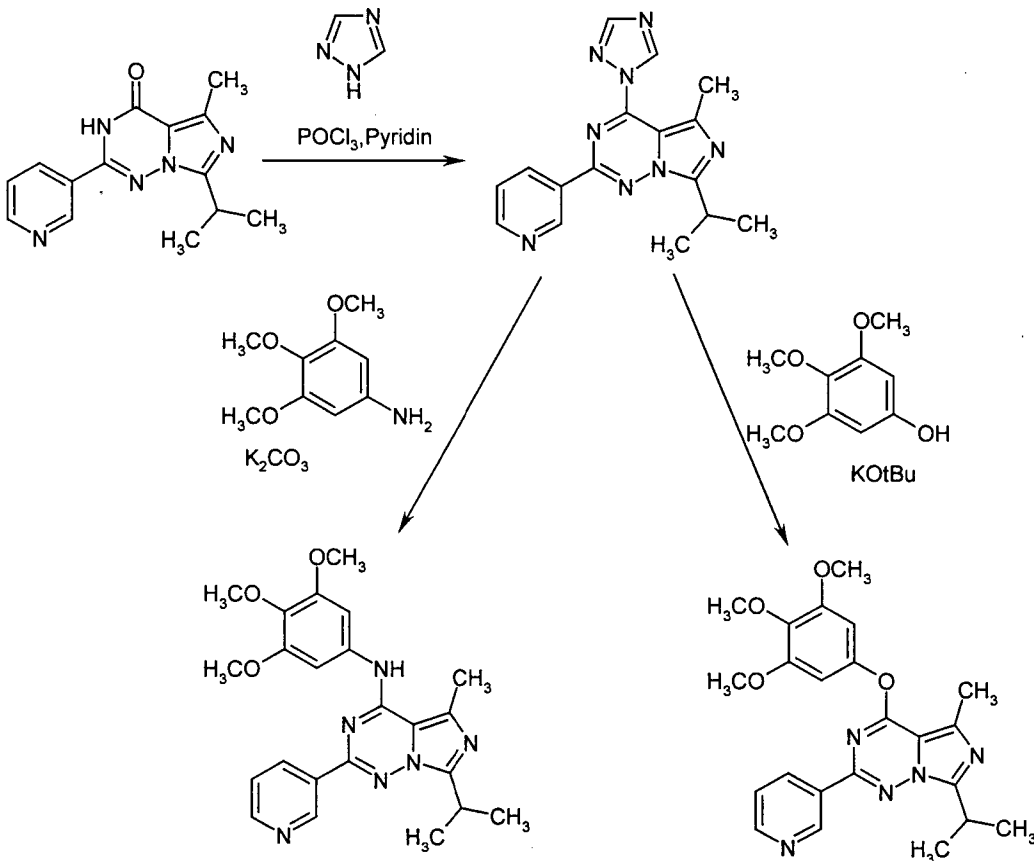
[0080] Funktionelle Gruppen werden gegebenenfalls während der Synthesen durch Schutzgruppen geschützt, die anschließend wieder abgespalten werden können (vgl. z.B. T.W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.Aufl., Wiley; New York, 1991).

[0081] Die oben beschriebenen Verfahren können durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Schema 1



Schema 2



[0082] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich als PDE 10A-Inhibitoren aus.

[0083] Es konnte erstmals eine selektive PDE 10A-Inhibition in Tiermodellen gezeigt werden, die einen Zusammenhang zwischen PDE 10A-Inhibitoren und der Parkinson'sche Krankheit herstellt.

[0084] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention der Parkinsonschen Erkrankung und von Krebs eingesetzt werden.

Ausführungsbeispiel

[0085] Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

In vitro Enzym-Inhibitionstests:

Inhibition der PDE 10A

[0086] PDE 10A (WO 01/29 199, **Fig. 1A**) wird in Sf9 Insektenzellen (Invitrogen, Carlsbad, CA) mit Hilfe des Bac-to-Bac™ Baculovirus Expressionssystem von Life Technologies (Gaithersburg, MD) rekombinant in voller Länge exprimiert. 48 h nach der Infektion werden die Zellen geerntet und in 20 mL (pro 1 L Kultur) Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.5 mM EDTA, 10% Glycerin plus 20 µL Protease Inhibitor Cocktail Set III [CalBiochem, La Jolla, CA USA]) suspendiert. Die Zellen werden bei 4°C für 1 Minute mit Ultraschall behandelt und anschließend für 30 Minuten bei 4°C mit 10000 Upm zentrifugiert. Der Überstand (PDE 10A Präparat) wurde gesammelt und bei -20°C aufbewahrt.

[0087] Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 10A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.032 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE 10A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 10A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Subst-

rates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [5',8-³H] Adenosin-3',5'-cyclic-phosphat (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei 20 °C inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei 20°C stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

[0088] Die PDE 10A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen mögen folgende Beispiele zeigen:

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
9	38
10	8
12	93
14	150
16	30

Inhibition der PDEs 1 – 5, 7 – 9 und 11

[0089] Rekombinante PDE 1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. J. Biol. Chem. 1996 271, 796–806), PDE 2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al. Gene 1997 191, 89–95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. Genomics 1996 36, 476–485), PDE 4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al. Gene. 1993 129, 239–247), PDE 5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney et al. Gene 1998 216, 139–147), PDE 7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000 97, 472–476), PDE 8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998 246, 570–577), PDE 9A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002606, Fisher et al. J. Biol. Chem. 1998 273, 15559–15564), PDE 11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al. Proc. Natl. Acad. Sci 2000 97, 3702–3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sie Zellen exprimiert.

[0090] Die in vitro Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE 3B, PDE 4B, PDE 7B, PDE 8A und PDE **11A** wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE 1C, PDE 2A, PDESA und PDE 9A wird das Protokoll wie folgt angepaßt: Bei PDE 1C werden zusätzlich Calmodulin (10⁻⁷ M) und CaCl₂ (3 mM) zum Reaktionsansatz gegeben. PDE 2A wird im Test durch Zugabe von cGMP (1 µM) stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE 5A und PDE 9A wird als Substrat [8-³H] cGMP (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

[0091] Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

Haloperidol-Katalepsie der Ratte

[0092] Das Neuroleptikum Haloperidol ist ein hochaffiner Antagonist am Dopamin D2-Rezeptor. Bei Menschen und Tieren bewirkt die Gabe einer höheren Dosis Haloperidol eine transiente Blockade der dopaminergen Neurotransmission. Diese Blockade führt zu einer Störung der extrapyramidalen Motorik, der sogenannten Katalepsie, bei der eine vorgegebene Haltung länger beibehalten wird als normal. Die durch Neuroleptika induzierte Katalepsie bei Tieren wird allgemein als Modell für die Bewegungsarmut und Rigidität bei Parkinson-Patienten angesehen (Elliott et al., J Neural Transm [P-D Sect] 1990; 2:79–89). Die Zeit, die ein Tier benötigt, um eine vorgegebene Position zu verändern, wird als Index für den Grad der Katalepsie verwendet (Sanberg et al., Behav. Neurosci. 1988; 102:748–59).

[0093] In den Katalepsie-Experimenten werden männliche Ratten zufällig auf Gruppen verteilt, denen entweder Vehikel oder unterschiedliche Dosierungen der zu testenden Verbindungen appliziert werden. Jede Ratte erhält eine intraperitoneale Injektion von 1.5 mg/kg Haloperidol. Das kataleptische Verhalten der Tiere wird 120

min nach der Haloperidol-Gabe registriert. Die zu prüfenden Verbindungen werden den Ratten in einem solchen zeitlichen Abstand vor dem Katalepsietest appliziert, dass zum Zeitpunkt des Verhaltenstests die maximale Plasmakonzentration erreicht ist.

[0094] Für die Messung des kataleptischen Verhaltens wird das Tier mit beiden Vorderpfoten auf einen Holzblock von 9 x 5.5 x 5.5 cm Höhe x Tiefe x Breite gelegt. Die Zeit, die ein Tier benötigt, um beide Pfoten vom Holzblock zu nehmen, wird als Katalepsie-Dauer registriert. Nach 180 sec werden die Tiere vom Block genommen.

6-Hydroxydonamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

[0095] Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen und striatopallidalen Neurotransmission stellt das Hauptkennzeichen der Parkinsonschen Erkrankung dar. Das Krankheitsbild der Parkinsonschen Erkrankung kann zu großen Teilen in einem Tiermodell simuliert werden, bei dem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird.

[0096] Für die beschriebenen Experimente werden männliche Ratten (Harlan Winkelmann, Deutschland; Gewicht zu Versuchsbeginn: 180 – 200 g) unter kontrollierten Bedingungen (Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und einem 12 Stunden Hell-Dunkelzyklus gehalten. Die Tiere haben – sofern sie sich nicht in einem Experiment befinden – freien Zugang zu Wasser und Futter.

[0097] Den Tieren werden am Operationstag 30 Minuten vor der Läsion Pargyline (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) und Desmethylinipramin-Hydrochlorid (Sigma; 25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Strukturen zu verhindern. Nach dem Einleiten der Narkose durch Natriumpentobarbital (50 mg/kg i.p.) werden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Rahmen fixiert. Die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission geschieht durch eine unilaterale, einmalige Injektion von 8 µg 6-OH-DA-Hydrobromid (Sigma, St. Louis, MO, USA), gelöst in 4 µl einer 0.01 %ige Ascorbinsäure-Kochsalzlösung. Die Lösung wird langsam injiziert (1 µl/min). Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, 2.7 mm ventral. Nach der Injektion wurde die Injektionsnadel noch 5 Minuten in situ belassen, um die Diffusion des Neurotoxins zu erleichtern.

[0098] Nach der Operation werden die Tiere auf eine Wärmeplatte gelegt und nach dem Erwachen unter Kontrolle wieder in ihre Käfige gebracht, wo sie Futter und Wasser ad libitum erhielten.

[0099] In der Verum-Gruppe werden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Substanz behandelt.

[0100] Solcherart 6-OHDA-lädierte Tiere werden auf verschiedene Behandlungsgruppen verteilt, die entweder Vehikel oder verschiedene Dosierungen der zu untersuchenden Verbindung erhalten. Zu Vergleichszwecken wird auch eine Gruppe scheinlädierter Tiere (statt 6-OHDA wird 0.9%ige Natriumchlorid-Lösung in Wasser injiziert) mitgeführt.

[0101] Die aus der Läsion resultierenden motorischen Ausfälle werden mit den folgenden Tests, wie in der jeweiligen Literatur beschrieben, quantifiziert:

a) Staircase Test (Koordinations-Test der Vorderpfoten)

[0102] Barnéoud et al: Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 1995, 67, 837 – 848.

b) Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test)

[0103] Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu₅ receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 406, 403 – 410.

c) Zugkraftmessung der Vorderpfoten

[0104] Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 1998, 246, 1 – 4.

[0105] Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

[0106] Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

[0107] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

[0108] Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

[0109] 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 welchem 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 den Tag zu verteilen.

[0110] Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen

abs. absolut

ACN Acetonitril

a.q wässrig

Bn Benzyl

Boc tert.-Butoxycarbonyl

BSA Bovine Serum Albumin

CDI N,N'-Carbonyldiimidazol

CH Cyclohexan

DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DC Dünnschichtchromatographie

DCI direkte chemische Ionisation (bei MS)

DCM Dichlormethan

DCI Diisopropylcarbodiimid

DIEA N,N-Diisopropylethylamin

DMA N,N-Dimethylacetamid

DMAP 4-N,N-Dimethylaminopyridin

DMF N,N-Dimethylformamid

DMSO Dimethylsulfoxid

d. Th. der Theorie

EDC N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl

EDTA Ethylenediamine-tetra-acetic acid

EE Ethylacetat (Essigsäureethylester)

EI Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)

Eq Äquivalent(e)

ESI Elektrospray-Ionisation (bei MS)

Fp. Schmelzpunkt

ges. gesättigt

HATU O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorphosphat

HBTU O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorphosphat

HOBt 1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H₂O

HPLC Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie

Konz. konzentriert

Kp. Siedepunkt

LC-MS Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie

LDA Lithium-N,N-diisopropylamid

Lit. Literatur(stelle)

Lsg. Lösung
 MG Molekulargewicht
 MS Massenspektroskopie
 NMR Kernresonanzspektroskopie
 PyBOP Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium- Hexafluorophosphat
 RF Rückfluß
 R_f Retentionsindex (bei DC)
 RP reverse phase (bei HPLC)
 RT Raumtemperatur
 R_t Retentionszeit (bei HPLC)
 TBTU O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium- Tetrafluoroborat
 TEA Triethylamin
 TFA Trifluoressigsäure
 TRIS Tris-(hydroxymethyl)aminomethan
 THF Tetrahydrofuran
 v/v Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
 verd. verdünnt
 wäßr. wässrig
 Zers. Zersetzung

HPLC und LC-MS-Methoden

Methode 1 (LCMS)

[0111] Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % A \rightarrow 4.0 min 90 % A \rightarrow 6.0 min 90 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208–400 nm.

Methode 2 (LCMS)

[0112] Instrument: Finnigan MAT 9005, TSP: P4000,AS3000,UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 μ m; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3 g 35%ige HCl, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2 % A \rightarrow 2.5 min 95 % A \rightarrow 5 min 95 % A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LCMS)

[0113] Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0min 10% B \rightarrow 3.5 min 90% B \rightarrow 5.5 min 90% B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LCMS)

[0114] Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 4.0 min 10% A \rightarrow 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208–400 nm.

Methode 5 (LCMS)

[0115] Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 150 mm x 2.1 mm, 5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 %A \rightarrow 9.0 min 10 %A \rightarrow 10.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208–400 nm.

Methode 6 (LCMS)

[0116] Instrument: Micromass Platform LCZ, HP 1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A \rightarrow 4.0 min 10 % A \rightarrow 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208–400 nm.

Methode 7 (LCMS)

[0117] Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50mm x 2.1, 3.5µm; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 5.0 min 10 % B → 6.0 min 10 % B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0ml/min; UV-Detektion: 210nm.

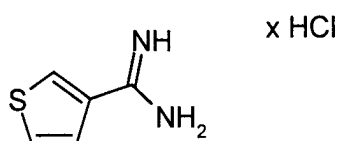
Methode 8 (HPLC)

[0118] Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5ml HClO₄/l H₂O, B = ACN; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.:30°C; Detektion UV 210 nm.

Ausgangsverbindungen

3-Thiophencarboximidamid Hydrochlorid

Beispiel 1A



[0119] 29.40 g (549.7 mmol) Ammoniumchlorid werden in einem Dreihalskolben mit Thermometer, Kühler, Tropftrichter und mechanischen Rührer unter Argonatmosphäre in 200 ml Toluol suspendiert und mit Petroleumther/Trockeneis bei 0°C gekühlt. 247 ml (494 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft, und der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird (ca. 1.5 Stunden). Zu dieser Mischung gibt man anschließend schnell 20.0 g (183 mmol) 3-Thiophencarbonitril, und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 80°C gerührt.

[0120] Nach dem Abkühlen wird die Mischung bei 0°C tropfenweise mit Methanol versetzt und im Anschluss bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Der Ansatz wird abgesaugt und der Rückstand 5 mal mit je 60 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, und der Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol (10:1) aufgeschlämmt. Der unlösliche Rest von Ammoniumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat erneut eingeeengt und getrocknet.

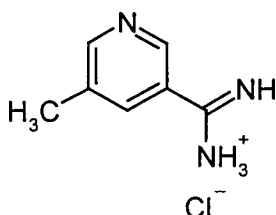
Ausbeute: 19.28 g (64 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): R_t = 0.48 min

MS (EI): m/z = 126 (M+H-HCL)⁺

Imino(5-methyl-3-pyridinyl)methanaminiumchlorid

Beispiel 2A



[0121] Herstellung analog Beispiel 1A mit 13.59 g (254.0 mmol) Ammoniumchlorid, 127 ml (254 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und 9.60 g (63.51 mmol) Methyl 5-methylnicotinat.

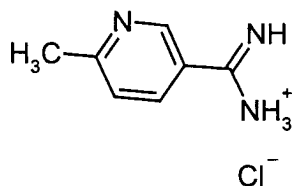
Ausbeute: 8.07 g (74 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): R_t = 0.37 min

MS (EI): m/z = 135 (M+H-HCL)⁺

Imino(6-methyl-3-pyridinyl)methanaminiumchlorid

Beispiel 3A



[0122] Herstellung analog Beispiel 1A mit 14.15 g (264.6 mmol) Ammoniumchlorid, 132 ml (264 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und 10.0 g (66.15 mmol) Methyl-6-methylnicotinat.

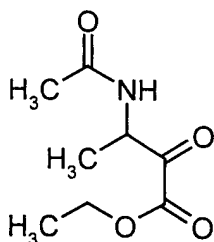
Ausbeute: 11.20 g (88 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.01$ min

MS (EI): $m/z = 135$ (M+H-HCL)⁺

Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat

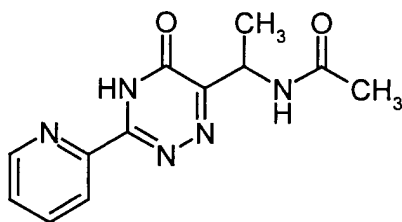
Beispiel 4A



[0123] Eine Lösung von N-Acetyl-alanin (4.92 g, 37.5 mmol), 9.10 ml Pyridin und 150 mg DMAP in 200 ml Tetrahydrofuran wird zum Sieden gebracht. In der Siedehitze werden 8.6 ml (10.5 g, 75 mmol) Ethyloxalylchlorid zugetropft, und nach beendeter Zugabe wird für weitere 3 Stunden in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 600 ml Eiswasser gegeben, mit Essigsäureethylester (4 x 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Material wird ohne Verzögerung in Ethanol gelöst und weiter umgesetzt.

N-{1-[5-Oxo-3-(2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid

Beispiel 5A



[0124] Eine Lösung von 9.60g (60.91 mmol) 2-Pyridincarboximidamid-Hydrochlorid in Ethanol wird mit 3.66 g (3.56 ml; 73.10 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Der Ansatz wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 17.10 g (91.37 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat (aus Beispiel 4A, gelöst in Ethanol) zugegeben. Zur besseren Löslichkeit wird etwas Dimethylsulfoxid dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 70–80°C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt, eingeeengt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 30:1 – 1:1) gereinigt.

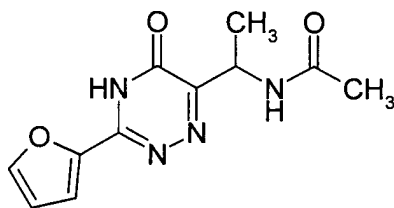
Ausbeute: 12.44 g (32 % d. Th.).

LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.37$ min

MS (EI): $m/z = 282$ (M+Na)⁺

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

Beispiel 6A



[0125] Herstellung analog Beispiel 5A mit 10.0 g (68.22 mmol) 2-Furancarboximidamid-Hydrochlorid, 4.10 g (3.98 ml; 81.87 mmol) Hydrazinhydrat und 19.16 g (102.34 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

Ausbeute: 5.34 g (28 % d. Th.).

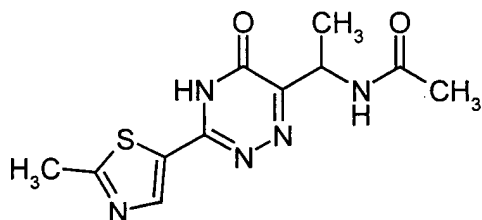
LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.36$ min

MS (ESIpos): $m/z = 249$ (M+H)⁺.

[0126]

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

Beispiel 7A



[0127] Herstellung analog Beispiel 5A mit 10.90 g (61.35 mmol) 2-Methyl-1,3-thiazol-5-carboximidamid-Hydrochlorid, 3.69 g (3.58 ml; 73.62 mmol) Hydrazinhydrat und 17.23 g (92.03 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

Ausbeute: 4.69 g (27 % d. Th.).

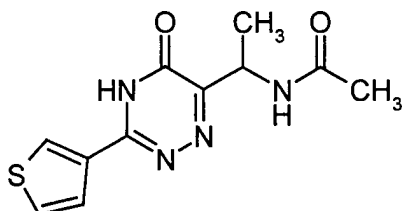
LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.52$ min

MS (EI): $m/z = 280$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.29$ (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 5.01 (quint, 1H), 5.75 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

N-{1-[5-Oxo-3-(3-thienyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid

Beispiel 8A



[0128] Herstellung analog Beispiel 5A mit 19.23 g (118.23 mmol) 3-Thiophencarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 1A, 7.10 g (6.90 ml; 141.88 mmol) Hydrazinhydrat und 39.84 g (212.82 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

Ausbeute: 4.60 g (15 % d. Th.).

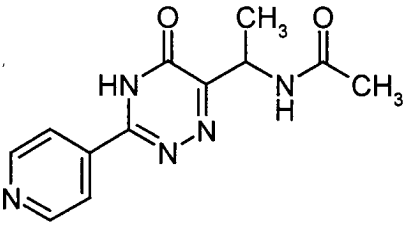
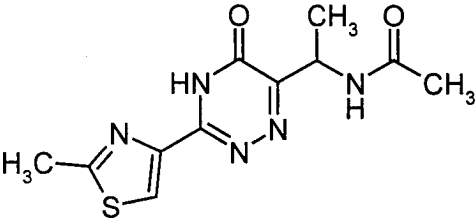
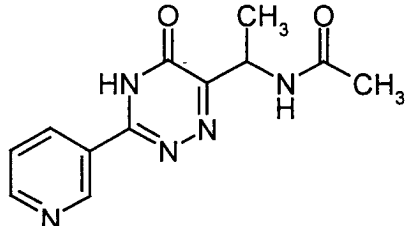
LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min

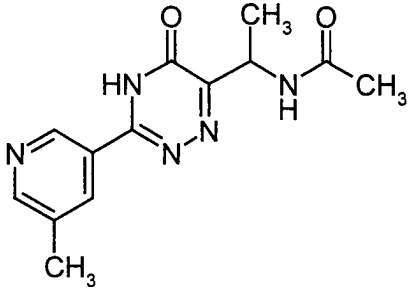
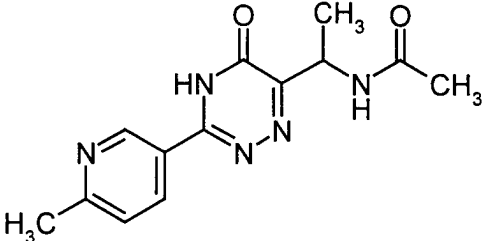
MS (EI): $m/z = 287$ (M+Na)⁺

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 1.46$ (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 5.17 (q, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H).

[0129]

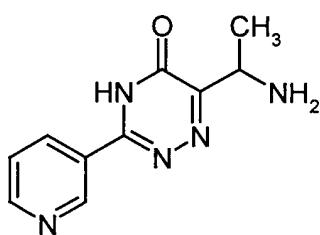
Herstellung analog Beispiel 5A

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
9A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.38$ min MS (EI): $m/z = 282$ ($M+Na$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.34$ (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 5.06 (quint, 1H), 7.98 (dd, 2H), 8.79 (dd, 2H).
10A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min MS (EI): $m/z = 302$ ($M+Na$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.52$ (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 5.18-5.32 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.30 (br. s, 1H).
11A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.48$ min MS (EI): $m/z = 260$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.48$ (d, 3H), 1.97 (s, 3H), 5.19 (q, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.42 (dt, 1H), 8.79 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
12A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.41$ min MS (EI): $m/z = 274$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.33$ (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.06 (quint, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.99 (d, 1H).
13A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.33$ min MS (EI): $m/z = 272$ (M-H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.34$ (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.03 (quint, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 9.05 (d, 1H), 13.70 (br. s, 1H).

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

Beispiel 14A



[0130] eine Lösung von 2.43 g (9.37 mmol) N-{1-[5-Oxo-3-(3-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 11A in 50 ml 2 molarer Salzsäure wird 3 Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedunstet, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 1 molarer Natronlauge alkalisch gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20:2–10:1–5:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.25 g (55 % d. Th.).

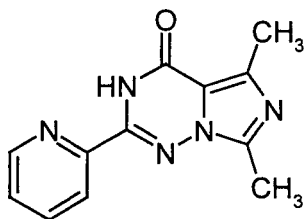
LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.35$ min

MS (EI): $m/z = 217$ (M-H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.48$ (d, 3H), 4.44 (q, 1H), 7.39–7.79 (m, 3H), 8.49 (dt, 1H), 8.63 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H).

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

Beispiel 15A



[0131] Eine Lösung von 1.70 g (6.56 mmol) N-{1-[5-Oxo-3-(2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 5A in 20 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 3.02 g (1.83 ml; 19.67 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Es wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt und wieder abgekühlt. Dazu gibt man 5 ml wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und zur Entfernung des restlichen Wassers wird Toluol zugegeben und wieder zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird flashchromatographisch (Dichlormethan/-Methanol 10:1) gereinigt und die saubere Fraktion mit Diethylether/Toluol 10:1 verrührt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 175 mg (10 % d. Th.).

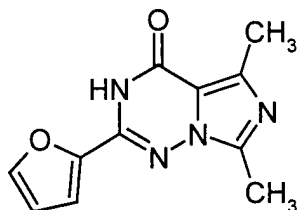
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.40$ min

MS (EI): $m/z = 242$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 7.65 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 11.22 (br. s, 1H).

2-(2-Furyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

Beispiel 16A



[0132] Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.00 g (8.06 mmol) N-{1-[3-(2-Furyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 6A, 30 ml 1,2- Dichlormethan und 3.71 g (2.25 ml; 24.17 mmol) Phosphorylchlorid.

Ausbeute: 1.07 g (58 % d. Th.).

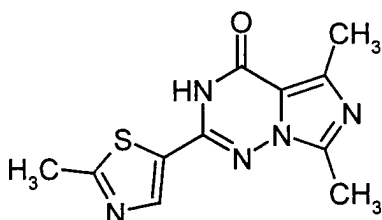
LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.51$ min

MS (EI): $m/z = 231$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.46$ (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 6.73 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 11.85 (br. s, 1H).

5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

Beispiel 17A



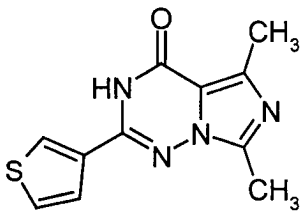
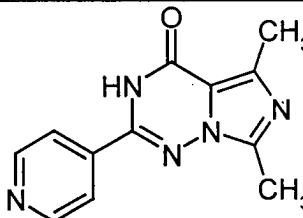
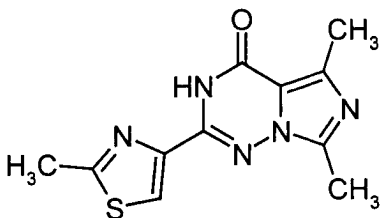
[0133] Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.00 g (7.16 mmol) N-{1-[3-(2-Methyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 7A, 1,2-Dichlormethan und 3.29 g (2.00 ml; 21.48 mmol) Phosphorylchlorid.

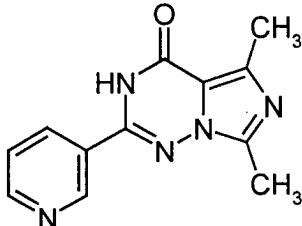
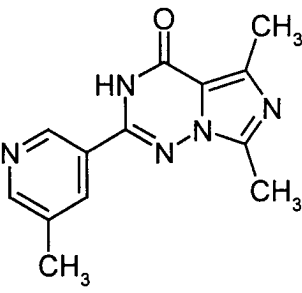
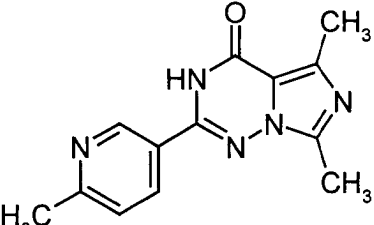
Ausbeute: 362 mg (19 % d. Th.).

LC/MS (Methode 2): R_t = 1.60 minMS (EI): m/z = 262 (M+H)⁺¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 8.52 (s, 1H), 12.01 (br. s, 1H).

[0134]

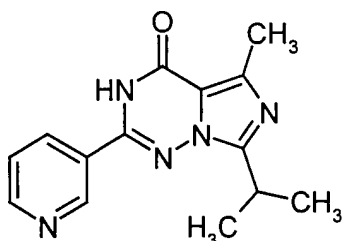
Herstellung analog Beispiel 15A

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
18A		LC/MS (Methode 1): R _t = 2.23 min MS (EI): m/z = 247 (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄): δ = 2.71 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H).
19A		LC/MS (Methode 2): R _t = 1.81 min MS (EI): m/z = 242 (M+H) ⁺
20A		LC/MS (Methode 1): R _t = 2.16 min MS (EI): m/z = 262 (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.53 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 8.47 (s, 1H), 11.94 (br. s, 1H).

21A		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 242$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.58 (dd, 1H), 8.33 (dt, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 12.02 (br. s, 1H).</p>
22A		<p>LC/MS (Methode 3): $R_t = 0.36$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 256$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.39$ (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.91 (br. s, 1H).</p>
23A		<p>LC/MS (Methode 5): $R_t = 2.26$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 256$ (M+H)⁺</p> <p>HPLC (Methode 8): $R_t = 4.30$ min.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.42 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 9.00 (d, 1H), 11.98 (br. s, 1H).</p>

[0135] 7-Isopropyl-5-methyl-2-(3-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

Beispiel 24A



[0136] Zu einer Lösung von 543 mg (2.50 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(3-pyridinyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on aus

Beispiel 14A in 12 ml Dimethylformamid gibt man 758 mg (7.50 mmol) Triethylamin. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt. Dazu tropft man 532.76 mg (5.00 mmol) Isobuttersäurechlorid und lässt 3 Stunden bei RT rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 12 ml Dioxan gelöst und mit 1150 mg (7.50 mmol) Phosphorylchlorid versetzt; die Reaktionsmischung wird 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Beim Abkühlen wird soviel Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Danach wird die Mischung mit 1 molarer Natronlauge alkalisch gestellt (ca. pH 10) und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 347 mg (52 % d. Th.).

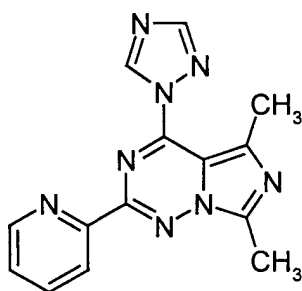
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.90$ min

MS (EI): $m/z = 270$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.32$ (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.49 (sept., 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.32 (dt, 1H), 8.75 (dd, 1H), 9.12 (d, 1H), 11.98 (br. s, 1H).

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

Beispiel 25A



[0137] 228 mg (0.14 ml; 1.49 mmol) Phosphorylchlorid werden zu einer Lösung von 120 mg (0.50 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 15A in 3 ml trockenem Pyridin bei RT getropft, und der Ansatz wird 90 Minuten gerührt. Anschließend wird 309.2 mg (4.48 mmol) 1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird nach beendeter Zugabe bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wird vorsichtig mit 1 ml Wasser versetzt, und man lässt 30 Minuten nachrühren. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand mit 20 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1). Die saubere Fraktion wird mit Diethylether verrührt,; die Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 68 mg (47 % d. Th.)

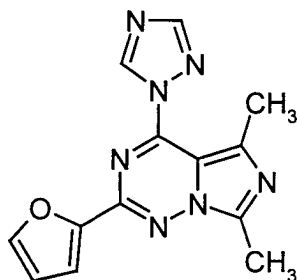
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min

MS (EI): $m/z = 293$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.89$ (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 7.44–7.52 (m., 1H), 7.87–7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.42 (s, 1H).

Beispiel 26A

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

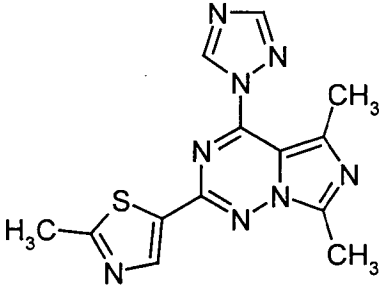


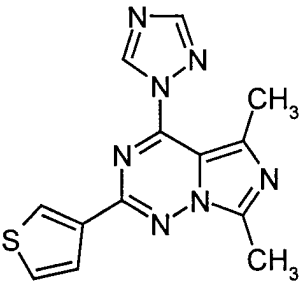
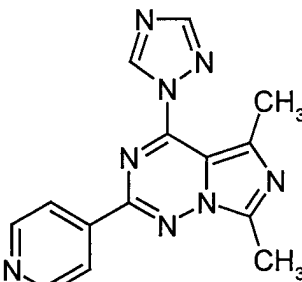
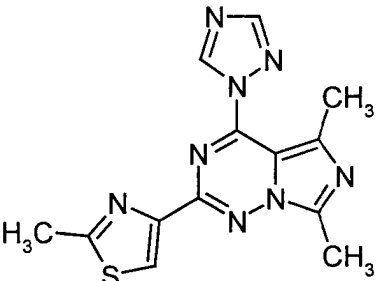
[0138] Herstellung analog Beispiel 25A mit 810 mg (3.52 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 16A, 10 ml Pyridin, 1618 mg (10.55 mmol) Phosphorylchlorid und 2187 mg (31.66 mmol) 1,2,4-Triazol.

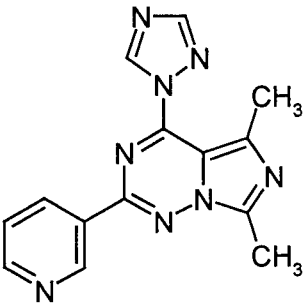
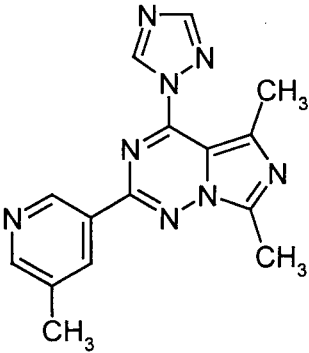
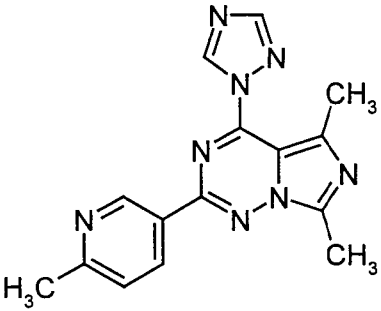
Ausbeute: 230 mg (23 % d. Th.)

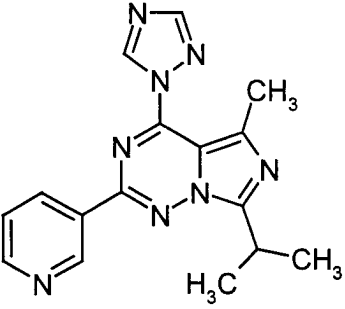
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ minMS (EI): $m/z = 282$ (M+H)⁺300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.80$ (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 6.61 (dd., 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

Herstellung analog Beispiel 25A

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ min MS (EI): $m/z = 313$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.76$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

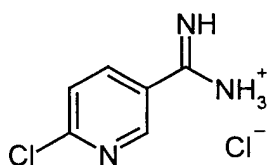
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
28A		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.78$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 298$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.79$ (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 7.43 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.23-8.30 (m, 2H), 9.34 (s, 1H).</p>
29A		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.66$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 293$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.84$ (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 8.19-8.25 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.82 (dd, 2H), 9.40 (s, 1H).</p>
30A		<p>LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.03$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 313$ (M+H)⁺</p> <p>HPLC (Methode 8): $R_t = 3.38$ min.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.69$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
31A		LC/MS (Methode 6): $R_t = 2.83$ min MS (EI): $m/z = 293$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.83$ (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 7.47 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.62 (dt, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.58 (d, 1H).
32A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 3.50$ min MS (EI): $m/z = 307$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄): $\delta = 2.51$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).
33A		LC/MS (Methode 7): $R_t = 1.87$ min MS (EI): $m/z = 307$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.67$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.45 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
34A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.71$ min MS (EI): $m/z = 321 (M+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.52$ (d, 6H), 2.91 (s, 3H), 3.80 (sept., 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.61 (dt, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.58 (d, 1H).

Beispiel 35A

6-Chlor-3-pyridincarboximidamid Hydrochlorid



[0139] Herstellung analog Beispiel 1A aus 14.8 g (86.3 mmol) 6-Chlor-3-pyridincarbonsäuremethylester, 11.5 g (215.6 mmol) Ammoniumchlorid und 108 ml (215.6 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan.

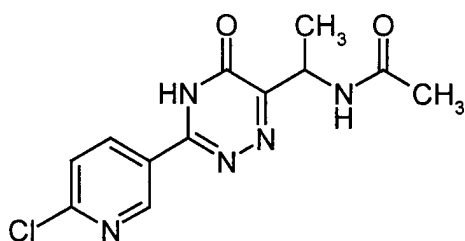
Ausbeute: 9.0 g (67 % d. Th.)

LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.23$ min

MS (ESI): $m/z = 156 (M+H-HCl)^+$

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

Beispiel 36A



[0140] Herstellung analog Beispiel 5A aus 9.0 g (46.9 mmol) 6-Chlor-3-pyridincarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 35A, 2.74 ml (2.82 g; 56.2 mmol) Hydrazinhydrat und 13.2 g (70.3 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A. Ausbeute: 2.20 g (16 % d. Th.).

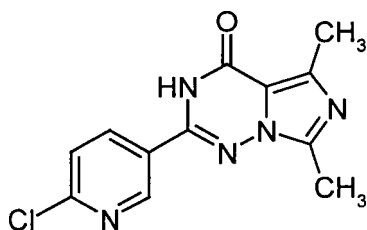
LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.24$ min

MS (ESI): $m/z = 294 (M+H)^+$.

300 MHz, $DMSO-d_6$: $\delta = 1.35$ (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 5.05 (quint., 1H), 7.77 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H).

2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

Beispiel 37A



[0141] Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.20 g (7.49 mmol) N-{1-[3-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 36A und 2.1 ml (22.5 mmol) Phosphorylchlorid in 50 ml Dioxan.

Ausbeute: 719 mg (35 % d. Th.).

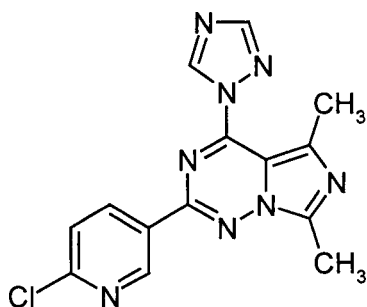
LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.75$ min

MS (ESI): $m/z = 276$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 12.1 (br s, 1H).

2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

Beispiel 38A



[0142] Herstellung analog Beispiel 25A aus 100 mg (0.36 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 37A, 0.10 ml (1.09 mmol) Phosphorylchlorid, 301 mg (4.35 mmol) 1,2,4-Triazol und 0.59 ml (7.2 mmol) Pyridin in 5 ml Dioxan.

Ausbeute: 73 mg (62% d. Th.)

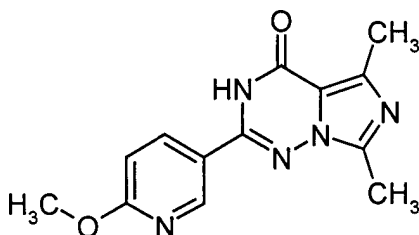
LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.63$ min

MS (ESI): $m/z = 327$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.84$ (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 7.49 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.58 (dd, 1H), 9.3 5 (d, 1H), 9.3 7 (m, 1H).

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

Beispiel 39A



[0143] Unter Argonatmosphäre werden 3ml wasserfreies Methanol vorgelegt und mit 56 mg (2.45 mmol) Natrium versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung werden 134 mg (0.49 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 37A hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ml Ammoniumchloridlösung versetzt und dreimal mit

je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 56 mg (42 % d. Th.)

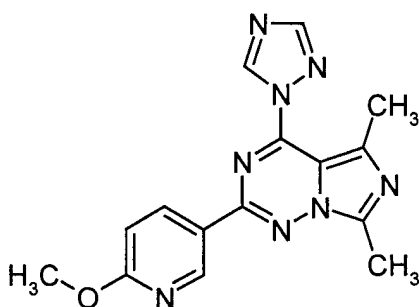
LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.55$ min

MS (ESI): $m/z = 272$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 11.8 (br. s, 1H).

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin

Beispiel 40A



[0144] Herstellung analog Beispiel 25A aus 215 mg (0.79 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 39A, 0.22 ml (2.38 mmol) Phosphorylchlorid, 657 mg (9.51 mmol) 1,2,4-Triazol und 1.3 ml (15.9 mmol) Pyridin in 10 ml Dioxan.

Ausbeute: 118 mg (46 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.65$ min

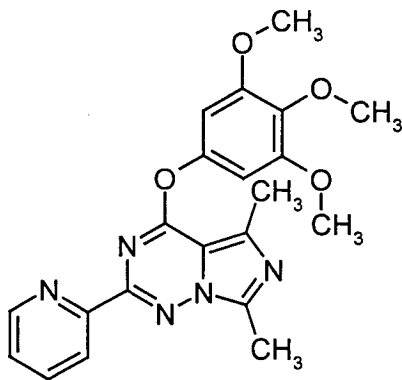
MS (ESI): $m/z = 323$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.82$ (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 9.18 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

Herstellungsbeispiele

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin

Beispiel 1



[0145] Eine Lösung von 52.23 mg (0.28 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 1 ml Tetrahydrofuran wird mit 31.82 mg (0.28 mmol) Kalium-tert.-Butylat versetzt. Man lässt 10 Minuten rühren und fügt 41.45 mg (0.14 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 25A zu. Es wird 5 Stunden auf 65°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und mit 15 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (45 % d. Th.)

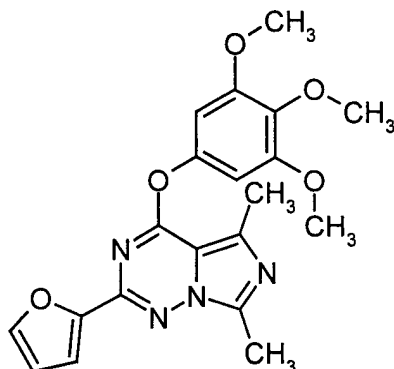
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min

MS (EI): $m/z = 408$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.75 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.65 (s, 2H), 7.32–7.41 (m, 1H), 7.71–7.79 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.78 (m, 1H).

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin

Beispiel 2



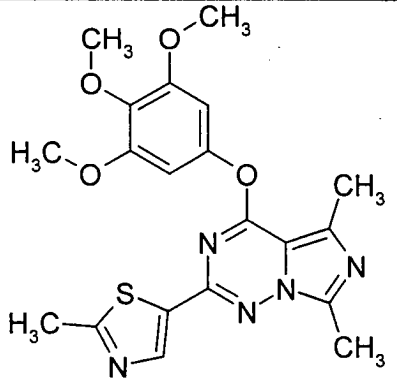
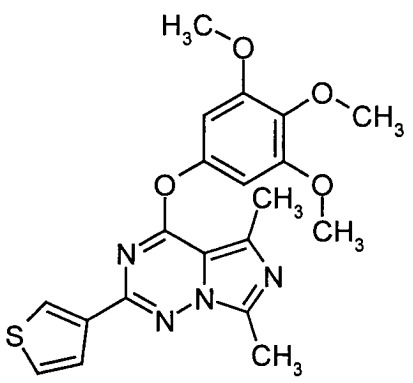
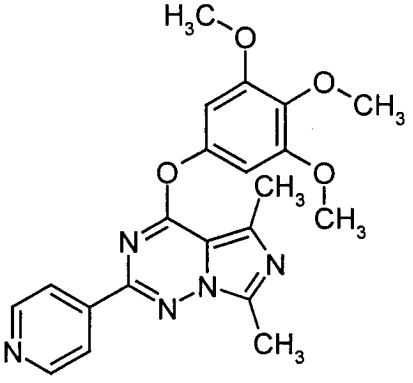
[0146] Herstellung analog Beispiel 1 mit 123.1 mg (0.67 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol, 75 mg (0.67 mmol) Kalium-tert.-butylat und 94 mg (0.33 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 26A. Zur Aufarbeitung fällt man die Kristalle mit Acetonitril und Wasser aus, filtriert sie ab und trocknet sie.

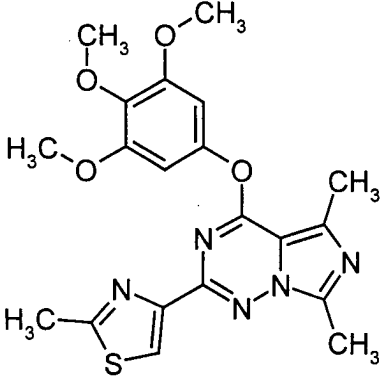
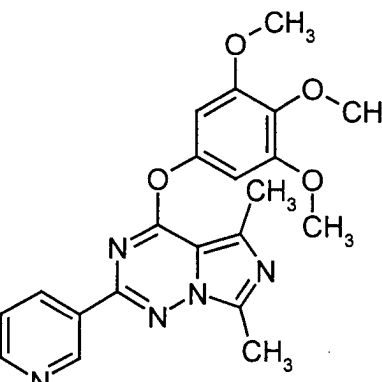
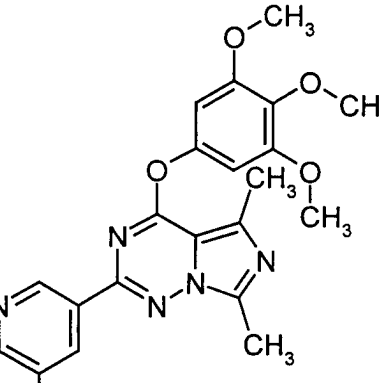
Ausbeute: 111 mg (84 % d. Th.)

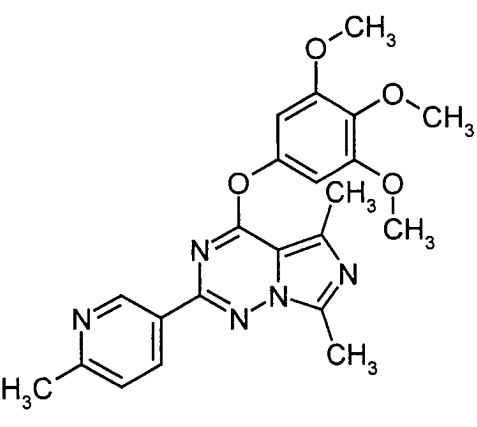
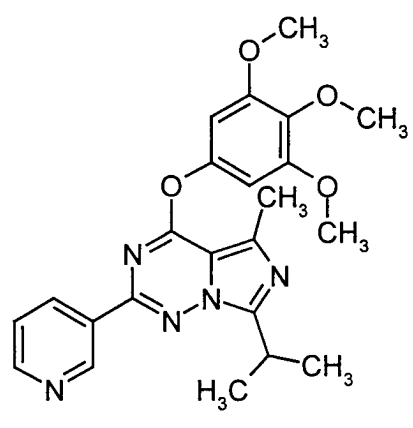
LC/MS (Methode 1): R_t = 3.80 min

MS (EI): m/z = 397 (M+H) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.71 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

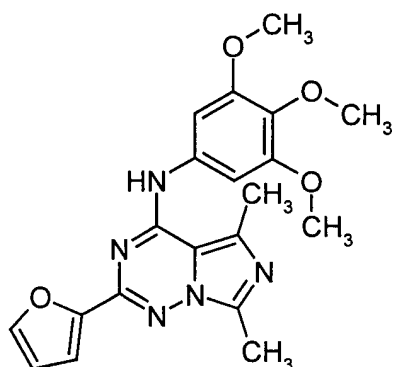
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
3		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.83$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 428$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 2.66$-2.75 (m, 9H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 8.12 (s, 1H).</p>
4		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 4.31$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 413$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H).</p>
5		<p>LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.39$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 408$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.69 (br. s, 2H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
6		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.58$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 428$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.61$ (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.84 (s, 2H), 7.81 (s, 1H).</p>
7		<p>LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.57$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 408$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.64$ (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.87 (s, 2H), 7.54 (dd, 1H), 8.34 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.17 (d, 1H).</p>
8		<p>LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.20$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 422$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.39$ (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.14 (d, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
9		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.80$ min MS (EI): $m/z = 422 (M+H)^+$ 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.56 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.24 (d, 1H).
10		LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.70$ min MS (EI): $m/z = 436 (M+H)^+$ 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.49$ (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.72 (quint., 1H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.58 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H), 8.38 (dt, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

Beispiel 11



[0147] Eine Lösung von 128.55 mg (0.70 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin in 1 ml Tetrahydrofuran wird mit 96.74 mg (0.70 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man lässt 10 Minuten rühren und fügt 98.68 mg (0.35 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 26A zu. Man erhitzt 48 Stunden auf 90°C. Es wird mit Toluol versetzt und weitere 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und mit 15 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 111 mg (80 % d. Th.)

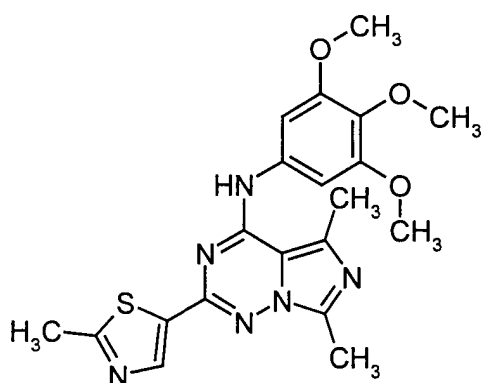
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ min

MS (EI): $m/z = 396$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.53 (dd, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.56–7.59 (m, 1H).

5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

Beispiel 12



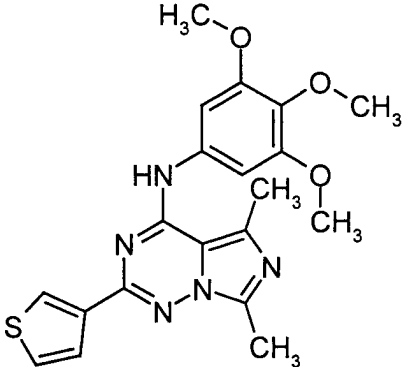
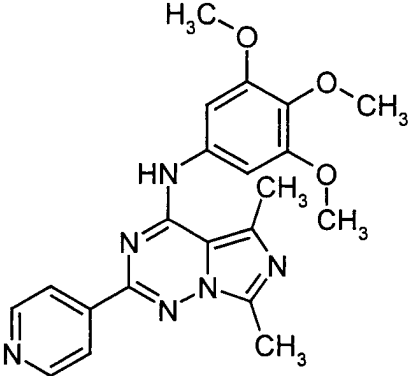
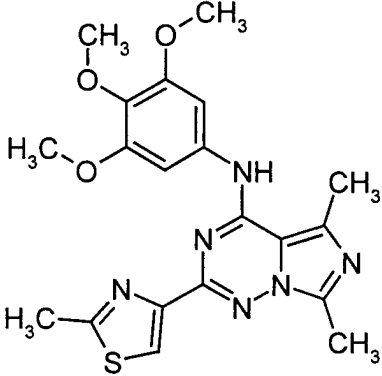
[0148] Herstellung analog Beispiel 11 mit 70.38 mg (0.19 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 53.1 mg (0.38 mmol) Kaliumcarbonat und 60 mg (0.19 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 27A in 2 ml DMF bei 80°C. Zur Aufarbeitung wird das Produkt mit Methanol verrührt, filtriert, mit Diethylether gewaschen und die Kristalle werden getrocknet.

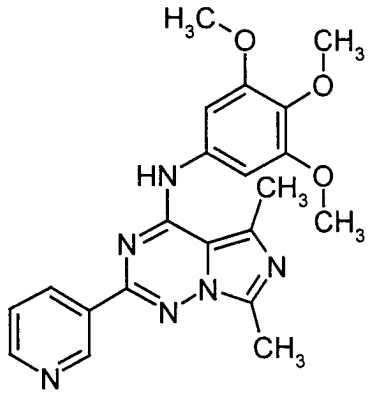
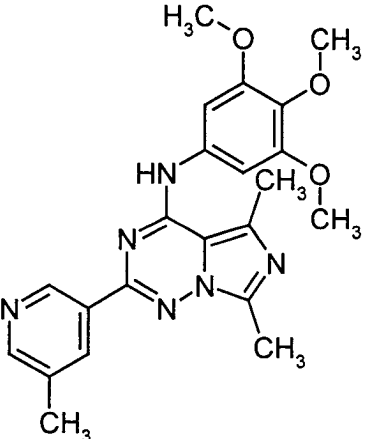
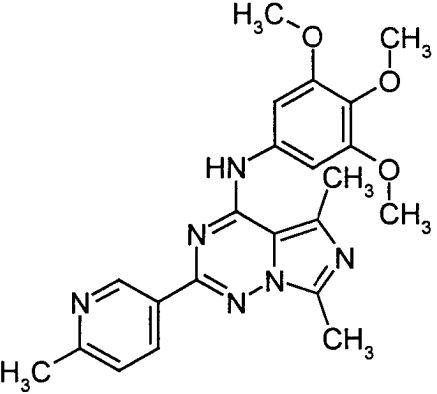
Ausbeute: 53 mg (65% d. Th.)

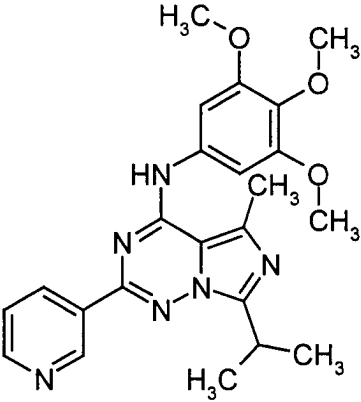
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.26$ min

MS (EI): $m/z = 427$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.66$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.06 (m, 3H), 8.32 (s, 1H).

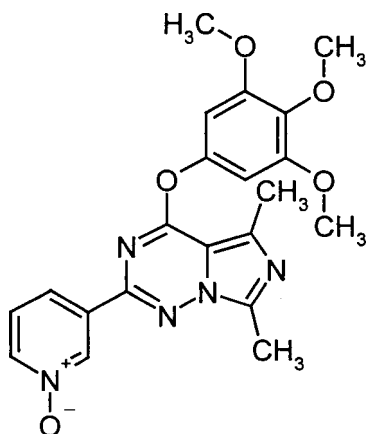
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
13		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.70$ min MS (EI): $m/z = 412$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.20 (br. s, 1H).
14		LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.85$ min MS (EI): $m/z = 407$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.12 (br.s, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.73 (m, 1H).
15		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.18$ min MS (EI): $m/z = 427$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.57$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 7.37 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.71 (br. s, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
16		<p>LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.51$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 407$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.10 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 8.57 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.54 (br. s, 1H).</p>
17		<p>LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.70$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 421$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 2.42$ (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.11 (m, 3H), 8.39 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 9.35 (m, 1H).</p>
18		<p>LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.20$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 421$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 2.62$ (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 7.08 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 9.40 (d, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
19		LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.00$ min MS (EI): $m/z = 435$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.47$ (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.70 (quint. 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.04-7.16 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 8.57 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.54 (d, 1H).

5,7-Dimethyl-2-(1-oxido-3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin

Beispiel 20



[0149] Eine Lösung von 55 mg (0.13 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 7 in 3 ml Dichlormethan vorgelegt wird mit 39.94 mg (0.16 mmol) 3-Chlor-perbenzoesäure versetzt. Um die Reaktion zu vervollständigen, werden nach 3 Stunden weitere 0.5 eq. 3-Chlor-perbenzoesäure hinzugefügt. Nach 30 Minuten wird das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (63 % d. Th.)

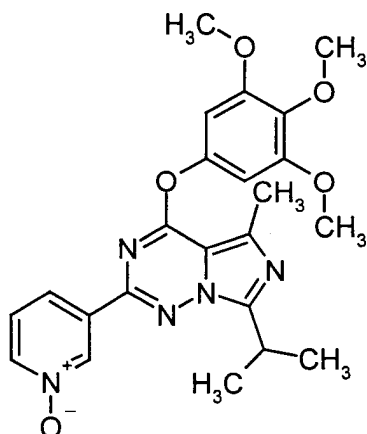
LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.25$ min

MS (EI): $m/z = 424$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.95 (dt, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.99 (m, 1H).

7-Isopropyl-5-methyl-2-(1-oxido-3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo [5,1-f] [1,2,4]triazin

Beispiel 21



[0150] Herstellung analog Beispiel 20 mit 40 mg (0.09 mmol) 7-Isopropyl-5-methyl-2-(3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 10, 3 ml Dichlormethan und 27.17 mg (0.11 mmol) und 11.32 mg (0.05 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure.

Ausbeute: 25 mg (60 % d. Th.)

LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.63$ min

MS (EI): $m/z = 452$ (M+H)⁺

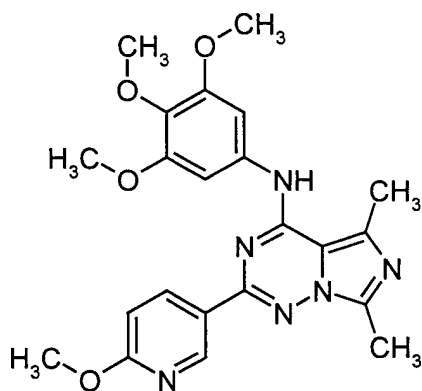
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.47$ (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.67 (quint. 1H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 7.27–7.34 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

[0151]

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
22		LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.04$ min MS (EI): $m/z = 423$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.78$ (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 7.00 (s, 2H), 7.43 (br. s, 1H), 8.22 (m, 4H).
23		LC/MS (Methode 7): $R_t = 1.88$ min MS (EI): $m/z = 423$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.69$ (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.00 (s, 2H), 7.14 (br. s, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

Beispiel 24



[0152] Herstellung analog Beispiel 12 aus 45 mg (0.25 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 34 mg (0.25 mmol) Kaliumcarbonat und 40 mg (0.12 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 40A in 2 ml DMF bei 80°C. Anschließend wird die Rohlösung direkt durch HPLC getrennt.

Ausbeute: 37 mg (68 % d. Th.)

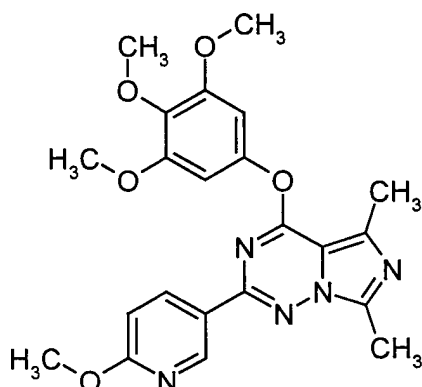
LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.24$ min

MS (ESI): $m/z = 438$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.89 (3H), 3.94 (6H), 4.00 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.05–7.11 (m, 3H), 8.45 (dd, 1H), 9.12 (d, 1H).

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo [5,1-1.2.4]triazin

Beispiel 25



[0153] Herstellung analog Beispiel 1 aus 46 mg (0.25 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol, 28 mg (0.25 mmol) Kalium-tert.-butylat und 40 mg (0.12 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 40A in 4 ml Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 24 mg (44 % d. Th.)

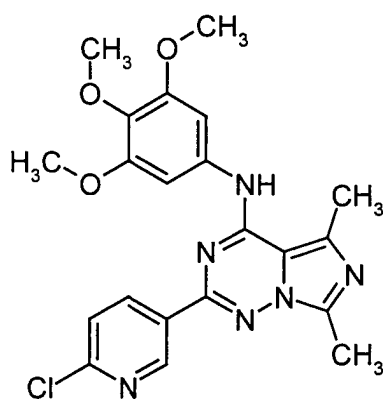
LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.70$ min

MS (EI): $m/z = 437$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.73$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.57 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.90 (d, 1H).

2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

Beispiel 26



[0154] Herstellung analog Beispiel 12 aus 56 mg (0.31 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 42 mg (0.31 mmol) Kaliumcarbonat und 50 mg (0.15 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 38A in 2 ml DMF bei 80°C. Anschließend wird die Rohlösung direkt durch HPLC getrennt.

Ausbeute: 42 mg (62 % d. Th.)

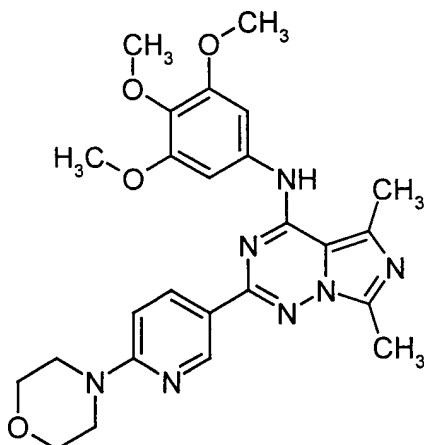
LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.92$ min

MS (ESI): $m/z = 441$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.12 (br. s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.30 (d, 1H).

5,7-Dimethyl-2-[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

Beispiel 27



[0155] leine Mischung aus 2 ml Morpholin, 20 mg (0.05 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin aus Beispiel 26 und 13 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat wird über Nacht auf 135°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7.4 mg (33 % d. Th.)

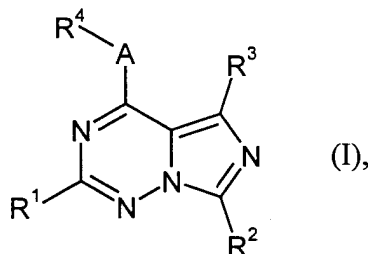
LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.27$ min

MS (ESI): $m/z = 492$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.57-3.67 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.65 (d, 1H), 7.03 (br.s, 1H), 7.09 (s, 2H), 8.38 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R^2 C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₄-Cycloalkyl,

R^3 Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

und

R^4 C₆-C₁₀-Aryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C₁-C₆-Alkylthio und -NR⁷R⁸ substituiert sein kann,

worin

R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkylcarbonyl,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R¹ 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann, wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl,

R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

und

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 und 2, wobei

R¹ Thienyl, Furyl, Thiazolyl oder Pyridyl, die jeweils mit bis zu 2 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein können, wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl,

R³ Methyl,

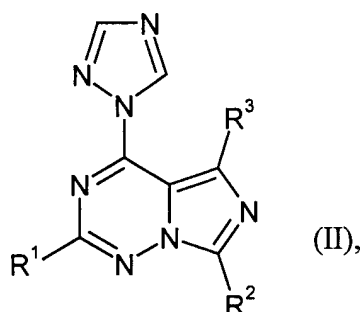
A Sauerstoff oder NH,

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 C₁-C₆-Alkoxyresten substituiert ist, bedeuten

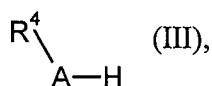
sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Ver-

bindungen der allgemeinen Formel



in welcher R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit Verbindungen der Formel



in welcher R⁴ und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt und diese gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

7. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.
9. Verfahren zur Bekämpfung von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 3.
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen