



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03 108302

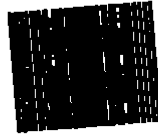
- 21 EXPEDIENTE N° 03 108302
- 54 TÍTULO DERIVADOS DE IMIDAZOTRIACINONAS Y SU USO CONTRA PROCESOS INFLAMATORIOS
Y/O ENFERMEDADES INMUNITARIAS
- 51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/53, C07D 487/04
- 71 SOLICITANTE BAYER HEALTHCARE AG
- DOMICILIO Leverkusen, República Federal de Alemania
- 74 APODERADO EMILIO FERRERO
Código No. 1092
- 22 BOGOTÁ, D C

Handwritten signature/initials

Handwritten signature/initials (SS)



Industria y Comer
SUPERINTENDENC



03 108302 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03108302 00000000

Folios: 136

Fecha (AMB): 2003-12-10 17:07:15

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania
Dirección: D-51388 Leverkusen
República Federal de Alemania
Domicilio: Leverkusen
República Federal de Alemania

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.

Otro
Cual

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.

Otro
CualNúmero: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

- | | |
|---|---|
| 1. Cristina ALONSO-ALLJA
August-Macke-Weg 3,
42781 Haan
República Federal de Alemania | 2. Helke GIELEN
Am Kettnersbusch 3,
51379 Leverkusen,
República Federal de Alemania |
| 3. Martin HENDRIX
Im Geroden 5,
51519 Odenthal
República Federal de Alemania | 4. Ulrich NIEWÖHNER (fallecido, causahabiente
Maria Theresia NIEWÖHNER)
Gartenstr. 3,
42929 Wermelskirchen,
República Federal de Alemania |
| 5. Dagmar SCHAUSS
Mittelstr. 36
42697 Solingen
República Federal de Alemania | 6. Hilmar BISCHOFF
Am Rohm 78,
42113 Wuppertal
República Federal de Alemania |
| 7. Nils BURKHARDT
Unterste Dillenber 16
42929 Velbert
República Federal de Alemania | 8. Volker GEISS
Peddenkamp 58,
40883 Ratingen
República Federal de Alemania |
| 9. Karl-Helz SCHLEMMER
Wildsteig 22a,
42113 Wuppertal
República Federal de Alemania | 10. Nigel J. CUTHBERT
2 Oak Cottages,
Hogshaw,
Buckinghamshire MK18 3LA
Reino Unido |
| 11. Mary FITZGERALD
2 Paternoster Court
Cassington Road, Yarton
Oxfordshire OX5 1QB
Reino Unido | 12. Graham STURTON
184 Windsor Road,
Bray Maidenhead,
Berkshire SL6 2DW
Reino Unido |

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05436Fecha: 17 de mayo de 2002Publicación Internacional No. WO 02/098879 A1Fecha: 12 de diciembre de 2002

6

Título (54)

**DERIVADOS DE IMIDAZOTRIACINONAS Y SU USO CONTRA PROCESOS
INFLAMATORIOS Y/O ENFERMEDADES INMUNITARIAS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04A61K 31/53

8

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

01 de junio de 2001

(31) Número de Solicitud

0113344.6

9

Comprobante de pago No.: 03- 87,738Fecha: 02 de diciembre de 2003

10

Anexos:

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.



Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.



Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)



Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)



Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.



Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12x12



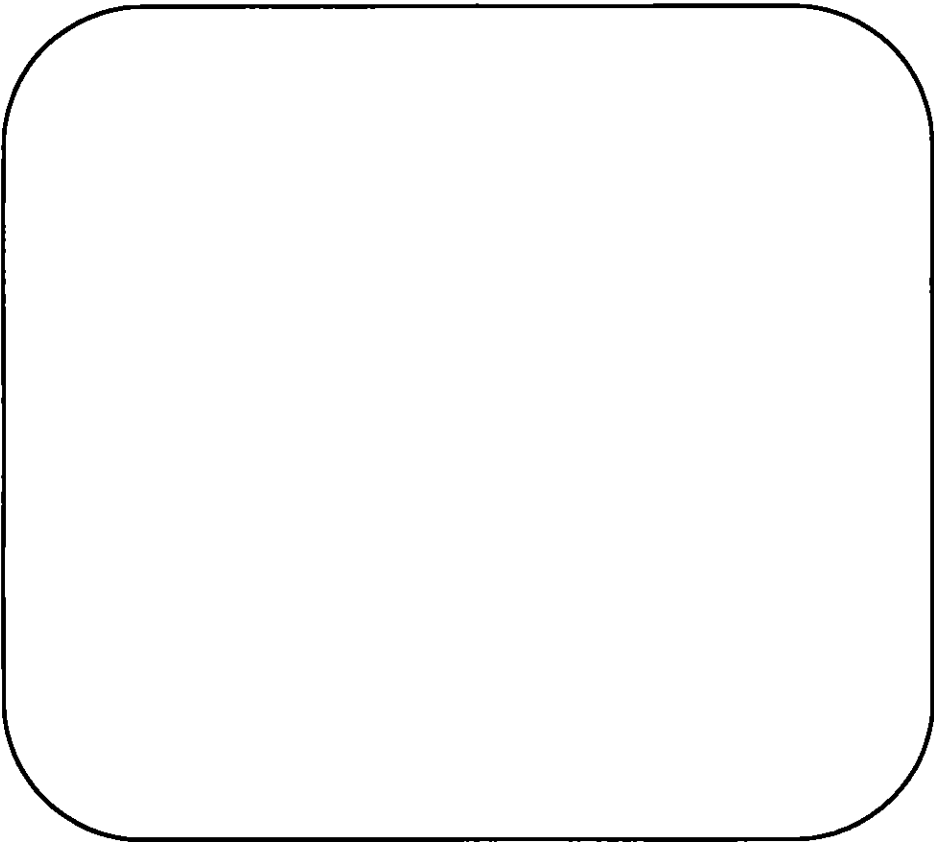
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

D DLM

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 December 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/098879 A1

not SI

(51) International Patent Classification: C07D 487/04, A61K 31/53

(21) International Application Number: PCT/EP02/05436

(22) International Filing Date: 17 May 2002 (17.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0113344.6 1 June 2001 (01.06.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); 51368 Leverkusen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Haan (DE). GIELEN, Helke [DE/DE]; Am Kettersbusch 3, 51379 Leverkusen (DE). HENDRIX, Martin [DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE). NIEWOHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE). SCHAUSS, Dagmar [DE/DE]; Mittelstr. 36, 42697 Solingen (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE). BURKHARDT, Nils [DE/DE]; Hügelstr. 53, 40589 Düsseldorf (DE). GEISS, Volker [DE/DE]; Pöddenkamp 58, 40883 Ratingen (DE). SCHLEMMER, Karl-Helmut [DE/DE]; Wildsteig 22 a, 42113 Wuppertal (DE). CUTHBERT, Nigel, J. [GB/GB]; 2 Oak Cottages, Hogshaw, Buckinghamshire MK18 3LA (GB). FITZGERALD, Mary [GB/GB]; 2 Paternoster Court, Cassington Road, Yarton, Oxfordshire OX5 1QB (GB). STURTON, Graham [GB/GB]; 184 Windsor Road, Bray Maidenhead, Berkshire SL6 2DW (GB).

(74) Common Representative: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/098879 A1

LeA 35361

(54) Title: IMIDAZOTRIAZINONES DERIVATIVES AND THEIR USE AGAINST INFLAMMATORY PROCESSES AND/OR IMMUNE DISEASES

(57) Abstract: The invention relates to 7-(4-tert butyl-cyclohexyl)-imidazotriazinones, processes for their preparation and their use in medicaments, esp. for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory processes and/or immune diseases.

**IMIDAZOTRIAZINONES DERIVATIVES AND THEIR USE AGAINST INFLAMMATORY PROCESSES
AND/OR IMMUNE DISEASES**

The invention relates to 7-(4-*tert* butyl-cyclohexyl)-imidazotriazinones, processes for their preparation and their use in medicaments, esp. for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory processes and/or immune diseases.

Phosphodiesterases (PDEs) are a family of enzymes responsible for the metabolism of the intracellular second messengers cAMP (cyclic adenosine monophosphate) and cGMP (cyclic guanosine monophosphate). PDE 4, as a cAMP specific PDE, catalyses the conversion of cAMP to AMP and is the major if not sole isoform of the phosphodiesterase enzymes present in inflammatory and immune cell types. Inhibition of this enzyme leads to the accumulation of cAMP which, in these cells, leads to the inhibition of a range of pro-inflammatory functions. Uncontrolled production of inflammatory mediators can lead to acute and chronic inflammation, tissue damage, multi-organ failures and to death. Additionally, elevation of phagocyte cAMP leads to inhibition of oxygen radical production. This cell function is more sensitive than others such as aggregation or enzyme release.

It is now recognised that both asthma and COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) are chronic inflammatory lung diseases. In the case of asthma the eosinophil is the predominant infiltrating cell. Subsequent release of superoxide radicals as well as damaging cationic proteins from these infiltrating cells are believed to play a role in the progression of the disease and development of airway hyperreactivity.

By contrast, in COPD the neutrophil is the predominant inflammatory cell type found in the lungs of sufferers. The action of mediators and proteases released in the environment of the lung is believed to result in the irreversible airway obstruction seen in COPD. In particular the action of proteases in degrading the lung matrix results in fewer alveoli and is likely to be the major cause of accelerated long term lung function decline seen in this disease.

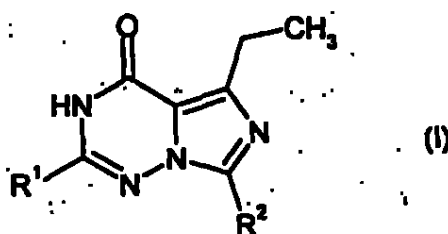
Treatment with a PDE 4 inhibitor is expected to reduce the inflammatory cell burden in the lung in both of these diseases [M.S. Barnette, "PDE 4 inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease", in: Progress in Drug Research, Birkhäuser Verlag, Basel, 1999, pp. 193-229; H.J. Dyke and J.G. Montana, "The therapeutic potential of PDE 4 inhibitors", Exp. Opin. Invest. Drugs 8, 1301-1325 (1999)].

While PDE 4-inhibitors also usually produce side effects like vomiting, it has been shown that these side effects correlate with the affinity to a high affinity binding site for rolipram, and that emesis is reduced in compounds with a decreased affinity to this binding site (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 120-125).

WO 99/24433 and WO 99/67244 describe 2-phenyl-imidazotriazinones as synthetic intermediates for the synthesis of 2-(aminosulfonyl-phenyl)-imidazotriazinones as inhibitors of cGMP-metabolizing phosphodiesterases.

US-A-4,278,673 discloses 2-aryl-imidazotriazinones with cAMP phosphodiesterase inhibitory activity for the treatment of i.a. asthma.

The present invention relates to compounds of the general formula (I)



in which

R¹ denotes (C₆-C₁₀)-aryl, which is optionally substituted by identical or different residues selected from the group consisting of halogen, (C₁-C₄)-alkyl, trifluoromethyl, cyano, nitro und trifluoromethoxy, or

- 3 -

denotes (C₁-C₈)-alkyl, which is optionally substituted by 3- to 10-membered carbocyclyl, or

5 denotes 3- to 10-membered carbocyclyl, which is optionally substituted by identical or different (C₁-C₄)-alkyl residues,

and

10 R² denotes 4-*tert*-butyl-cyclohex-1-yl,

Another embodiment of the invention relates to compounds of the general formula (I), in which

15 R¹ denotes naphthyl, or

denotes phenyl, which is optionally substituted by identical or different halogen atoms

and

20 R² has the meaning indicated above.

Another embodiment of the invention relates to compounds of the general formula (I), in which R¹ has the meaning indicated above, and R² denotes *cis*-4-*tert*-butyl-cyclohex-1-yl.

25

The compounds according to this invention can also be present in the form of their salts, hydrates and/or solvates.

In general, salts with organic or inorganic bases or acids may be mentioned here.

30

Physiologically acceptable salts are preferred in the context of the present invention.

Physiologically acceptable salts can also be salts of the compounds according to this invention with inorganic or organic acids. Preferred salts are those with inorganic acids such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid or sulphuric acid, or salts with organic carboxylic or sulphonc acids such as, for example, acetic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, ethanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, toluenesulphonic acid or naphthalene-disulphonic acid. Preferred pyridinium salts are salts in combination with halogen.

10 The compounds according to this invention can exist in stereoisomeric forms which either behave as image and mirror image (enantiomers), or which do not behave as image and mirror image (diastereomers). The invention relates both to the enantiomers and to the racemates, as well as the pure diastereomer and mixtures thereof. The racemates, like the diastereomers, can be separated into the stereoisomerically uniform constituents according to known methods.

Especially preferred are compounds of the general formula (I), wherein R^1 denotes 1-naphthyl or 3-halo-phenyl.

20 Hydrates of the compounds of the invention are stoichiometric compositions of the compounds with water, such as for example hemi-, mono-, or dihydrates.

Solvates of the compounds of the invention or their salts are stoichiometric compositions of the compounds with solvents.

25 (C₁-C₈)-alkyl, and (C₁-C₄)-alkyl in general represent straight chain or branched alkyl residues with 1 to 8, or 1 to 4 carbon atoms, respectively. The alkyl residues can be saturated or partially unsaturated, i.e. contain one or more double and/or triple bonds. Saturated alkyl residues are preferred. The following alkyl residues are mentioned by way of example: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, allyl, propargyl, tert.butyl, pentyl, 30 hexyl, heptyl, and octyl,

(C₆-C₁₀)-Aryl in general represents an aromatic residue with 6 to 10 carbon atoms. Phenyl and naphthyl are preferred.

5 3- to 10-membered carbocyclyl in general represents a mono- or polycyclic, carbocyclic residue with 3 to 10 ring atoms. 3- to 8-membered carbocyclyl is preferred. Mono- and bicyclic carbocyclyl residues are preferred. Especially preferred are monocyclic carbocyclyl residues. The carbocyclyl residues can be saturated or partially unsaturated. Saturated carbocyclyl residues are preferred. Especially
10 preferred are (C₃-C₁₀)-cycloalkyl and (C₄-C₇)-cycloalkyl residues. The following carbocyclyl residues are mentioned by way of example: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norborn-1-yl, norborn-2-yl, norborn-7-yl, norborn-2-en-7-yl, cyclooctyl, cubyl, cyclononyl, cyclodecyl, decaliny, adamant-1-yl, adamant-2-yl.

15

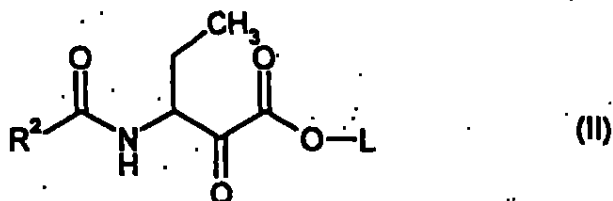
Halogen in general represents fluoro, chloro, bromo and iodo. Fluoro, chloro, and bromo are preferred. Fluoro, and chloro are especially preferred.

Unless specified otherwise, when groups in compounds of the invention are
20 optionally substituted, substitution by up to three identical or different residues is generally preferred.

The invention furthermore provides a process for preparing the compounds of the general formula (I) according to the invention, characterized in that

25

compounds of the general formula (II)



in which

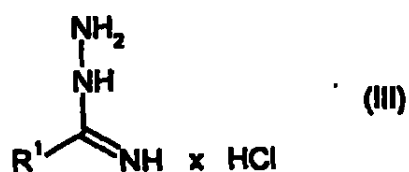
R^2 is as defined above

5 and

L represents straight-chain or branched alkyl having up to 4 carbon atoms,

are condensed with compounds of the general formula (III)

10

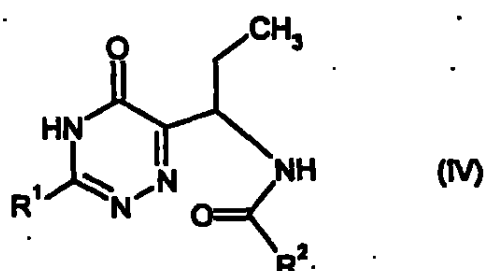


in which

R^1 is as defined above,

15

preferably using ethanol as a solvent, to the compounds of the general formula (IV),

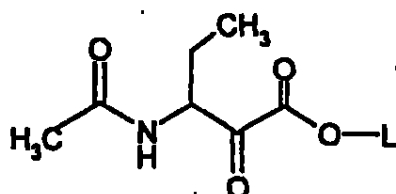


20 in which R^1 and R^2 are as defined above,

which can optionally after isolation be reacted with a dehydrating agent, preferably phosphorus oxytrichloride, to yield the compounds of the general formula (I).

The compounds of the general formula (IV) can alternatively be prepared by

[A] condensation of compounds of the general formula (IIa),

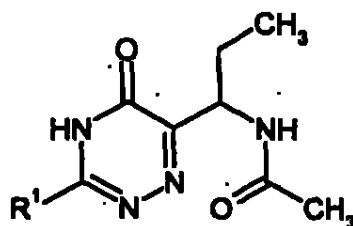


(IIa)

in which

L is as defined above,

with compounds of the general formula (III) to compounds of the general formula (IVa),



(IVa)

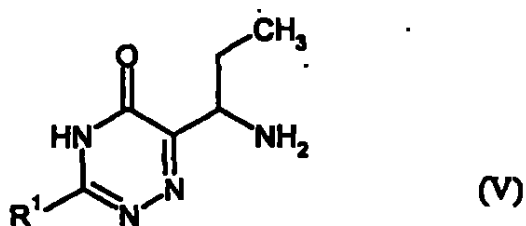
in which

R^I is as defined above,

preferably using ethanol as a solvent,

[B] followed by hydrolysis of the compounds of the general formula (IVa) to compounds of the general formula (V),

- 8 -



in which

R¹ is as defined above,

5

[C] and finally by condensation of the compounds of the general formula (V) with compounds of the general formula (VI),



10

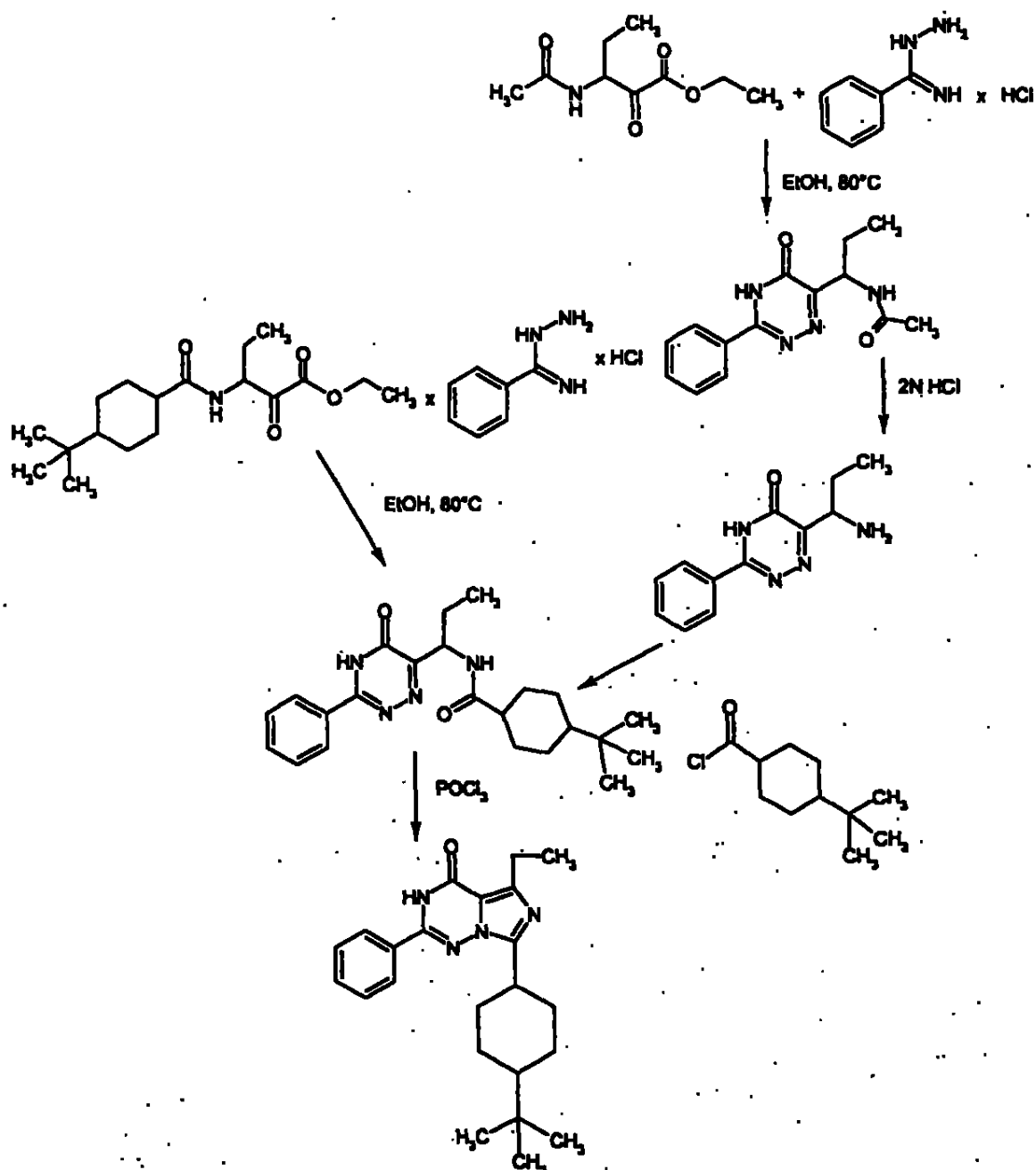
in which

R² is as defined above, and

T represents a leaving group, preferably chlorine.

15

The process according to the invention can be illustrated using the following scheme as an example:



Solvents which are suitable for the individual steps are the customary organic solvents which do not change under the reaction conditions. These preferably include ethers, such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether, or hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, hexane, cyclohexane or mineral oil fractions, or halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, dichloroethane, trichloroethylene or chlorobenzene, or ethyl acetate, dimethylformamide, hexamethylphosphoric triamide, acetonitrile, acetone,

dimethoxyethane or pyridine. It is also possible to use mixtures of the above-mentioned solvents. Particular preference is given to ethanol for the reaction II/IIa + III $\rightarrow$ IV/IVa and dichloroethane for the cyclisation IV $\rightarrow$ I.

- 5 The reaction temperature can generally be varied within a relatively wide range. In general, the reaction is carried out in a range of from -20°C to 200°C, preferably of from 0°C to 100°C.

- 10 The process steps according to the invention are generally carried out under atmospheric pressure. However, it is also possible to operate under superatmospheric pressure or under reduced pressure (for example, in a range of from 0.5 to 5 bar).

- 15 The compounds of the general formula (IVa) are preferably hydrolysed to compounds of the general formula (V) under acidic conditions as for example in refluxing 2N hydrochloric acid.

- 20 The compounds of the general formula (V) are condensed with the compounds of the general formula (VI) to compounds of the general formula (IV) in inert solvents, if appropriate in the presence of a base.

- 25 Suitable inert solvents are the customary organic solvents which do not change under the reaction conditions. These preferably include ethers, such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether, or hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, hexane, cyclohexane or mineral oil fractions, or halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, dichloroethylene, trichloroethylene or chlorobenzene, or ethyl acetate, dimethylformamide, hexamethylphosphoric triamide, acetonitrile, acetone, dimethoxyethane or pyridine. It is also possible to use mixtures of the above-mentioned solvents.

- 30 Suitable bases are generally alkali metal hydrides or alkali metal alkoxides, such as, for example, sodium hydride or potassium tert-butoxide, or cyclic amines, such as,

for example, piperidine, pyridine, dimethylaminopyridine or (C₁-C₄)-alkylamines, such as, for example, triethylamine. Preference is given to triethylamine, pyridine and/or dimethylaminopyridine.

- 5 The base is generally employed in an amount of from 1 mol to 4 mol, preferably from 1.2 mol to 3 mol, in each case based on 1 mol of the compound of the formula (V).

- 10 The reaction temperature can generally be varied within a relatively wide range. In general, the reaction is carried out in a range of from -20°C to 200°C, preferably of from 0°C to 100°C.

Some of the compounds of the general formula (II) are known, or they are novel, and they can then be prepared by

- 15 converting compounds of the general formula (VI)



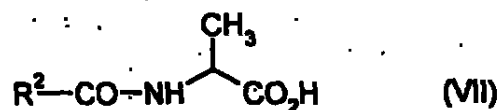
in which

- 20 R^2 is as defined above

and

- 25 T represents halogen, preferably chlorine,

initially by reaction with α -amino-butyric acid in inert solvents, if appropriate in the presence of a base and trimethylsilyl chloride, into the compounds of the general formula (VII),

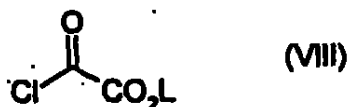


in which

R^2 is as defined above,

5

and finally reacting with the compound of the formula (VIII)



in which

10

L is as defined above,

in inert solvents, if appropriate in the presence of a base.

15 The compounds of the general formula (IIa) can be prepared analogously.

Suitable solvents for the individual steps of the process are the customary organic solvents which do not change under the reaction conditions. These preferably include ethers, such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether, or
20 hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, hexane, cyclohexane or mineral oil fractions, or halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, dichloroethylene, trichloroethylene or chlorobenzene, or ethyl acetate, dimethylformamide, hexamethylphosphoric triamide, acetonitrile, acetone, dimethoxyethane or pyridine. It is also possible to use mixtures of the above-
25 mentioned solvents. Particular preference is given to dichloromethane for the first step and to a mixture of tetrahydrofuran and pyridine for the second step.

Suitable bases are generally alkali metal hydrides or alkali metal alkoxides, such as, for example, sodium hydride or potassium tert-butoxide, or cyclic amines, such as,

for example, piperidine, pyridine, dimethylaminopyridine or (C₁-C₄)-alkylamines, such as, for example, triethylamine. Preference is given to triethylamine, pyridine and/or dimethylaminopyridine.

- 5 The base is generally employed in an amount of from 1 mol to 4 mol, preferably from 1.2 mol to 3 mol, in each case based on 1 mol of the compound of the formula (V).

10 The reaction temperature can generally be varied within a relatively wide range. In general, the reaction is carried out in a range of from -20°C to 200°C, preferably of from 0°C to 100°C.

The compounds of the general formulae (VI) and (VIII) are known per se, or they can be prepared by customary methods.

- 15 The compounds of the general formula (III) are known or can be prepared by reacting compounds of the general formula (IX)



20 in which

R¹ is as defined above, and

25 Y represents a cyano, carboxyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl group,

with ammonium chloride in toluene and in the presence of trimethylaluminium in hexane in a temperature range of from -20°C to room temperature, preferably at 0°C and atmospheric pressure, and reacting the resulting amidine, if appropriate in situ, with hydrazine hydrate.

30

The compounds of the general formula (IX) are known per se, or they can be prepared by customary methods.

5 The compounds of the general formula (I) inhibit the PDE 4 resident in the membranes of human neutrophils and display an especially favourable binding profile versus the PDE 4 high affinity site, binding to which is made responsible for side effects like emesis. One measured functional consequence of this inhibition was inhibition of superoxide anion production by stimulated human neutrophils.

10 The compounds of the general formula (I) can therefore be employed in medicaments for the treatment of inflammatory processes, esp. acute and chronic inflammatory processes, and/or immune diseases.

15 The compounds according to the invention are preferably suitable for the treatment and prevention of inflammatory processes, i.e. acute and chronic inflammatory processes, and/or immune diseases, such as emphysema, alveolitis, shock lung, all kinds of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), asthma, bronchitis, cystic fibrosis, eosinophilic granuloma, arteriosclerosis, arthrosis, inflammation of the gastro-intestinal tract, myocarditis,
20 bone resorption diseases, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, type I diabetes mellitus, psoriasis, anaphylactoid purpura nephritis, chronic glomerulonephritis, inflammatory bowel disease, atopic dermatitis, other benign and malignant proliferative skin diseases, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, vernal conjunctivitis, arterial restenosis, sepsis and septic
25 shock, toxic shock syndrome, grafts vs. host reaction, allograft rejection, treatment of cytokine-mediated chronic tissue degeneration, rheumatoid arthritis, arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, coronary insufficiency, myalgias, multiple sclerosis, malaria, AIDS, cachexia, prevention of tumor growth and tissue invasion, leukemia, depression, memory impairment and acute stroke. The compounds
30 according to the invention are additionally suitable for reducing the damage to infarct tissue after reoxygenation.

The compounds of formula (I) according to the invention can be used as active compound components for the production of medicaments. For this, they can be converted into the customary formulations such as tablets, coated tablets, aerosols, pills, granules, syrups, emulsions, suspensions and solutions in a known manner using inert, non-toxic, pharmaceutically suitable excipients or solvents. Preferably, the compounds according to the invention are used here in an amount such that their concentration in the total mixture is approximately 0.5 to approximately 90% by weight, the concentration, inter alia, being dependent on the corresponding indication of the medicament.

The above-mentioned formulations are produced, for example, by extending the active compounds with solvents and/or excipients having the above properties, where, if appropriate, additionally emulsifiers or dispersants and, in the case of water as the solvent, alternatively an organic solvent, have to be added.

Administration is carried out in a customary manner, preferably orally, transdermally or parenterally, for example perlingually, buccally, intravenously, nasally, rectally or inhalationally.

For human use, in the case of oral administration, it is recommendable to administer doses of from 0.001 to 50 mg/kg, preferably of 0.01 mg/kg - 20 mg/kg. In the case of parenteral administration, such as, for example, intravenously or via mucous membranes nasally, buccally or inhalationally, it is recommendable to use doses of 0.001 mg/kg - 0.5 mg/kg.

In spite of this, if appropriate, it may be necessary to depart from the amounts mentioned above, namely depending on the body weight or the type of administration route, on the individual response towards the medicament, the manner of its formulation and the time or interval at which administration takes place. Thus, in some cases it may be sufficient to manage with less than the above mentioned

minimum amount, while in other cases the upper limit mentioned must be exceeded. In the case of the administration of relatively large amounts, it may be recom-mendable to divide these into several individual doses over the course of the day.

5

Test descriptions

1. Preparation of human PMN

10

Human PMN (polymorphonuclear neutrophil leucocytes) are readily purified from peripheral blood. Phosphodiesterase in these cells is predominantly located in the membrane fraction. Inhibitory potency of compounds against this preparation correlate well with the anti-inflammatory activity as measured by inhibition of superoxide production.

15

Blood was taken from healthy subjects by venous puncture and neutrophils were purified by dextran sedimentation and density gradient centrifugation on Ficoll Histopaque and resuspended in the buffered medium.

20

2. Assay of human PMN phosphodiesterase

25

This was performed as a particulate fraction from human PMN essentially as described by Souness and Scott [Biochem. J. 291, 389-395 (1993)]. Particulate fractions were treated with sodium vanadate/glutathione as described by the authors to express the discrete stereospecific site on the phosphodiesterase enzyme. The prototypical PDE 4 inhibitor, rolipram, had an IC_{50} value in the range 450 nM-1500 nM, thus defining this preparation as the so-called "low affinity" [L] form. The preparation examples had IC_{50} values within the range of 0.1 nM - 10,000 nM.

30

3. Inhibition of FMLP-stimulated production of superoxide radical anions

Neutrophils ($2.5 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$) were mixed with cytochrome C (1.2 mg/ml) in the wells of a microtitre plate. Compounds according to the invention were added in dimethyl sulphoxide (DMSO). Compound concentration ranged from 2.5 nM to 10 μM , the DMSO concentration was 0.1% v/v in all wells. After addition of cytochalasin b ($5 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$) the plate was incubated for 5 min at 37°C. Neutrophils were then stimulated by addition of $4 \times 10^{-8} \text{ M}$ FMLP (N-Formyl-Met-Leu-Phe) and superoxide generation measured as superoxide dismutase inhibitable reduction of cytochrome C by monitoring the OD_{550} in a Thermomax microtitre plate spectrophotometer. Initial rates were calculated using a Softmax kinetic calculation programme. Blank wells contained 200 units of superoxide dismutase.

The inhibition of superoxide production was calculated as follows:

$$\frac{[1-(R_x - R_b)]}{(R_o - R_b)} \times 100$$

R_x = Rate of the well containing the compound according to the invention

R_o = Rate in the control well

R_b = Rate in the superoxide dismutase containing blank well

The preparation examples had IC_{50} values within the range of 0.1 nM - 10,000 nM.

4. Assay of binding to the rolipram binding site (PDE 4 high affinity site; "H-PDE 4 form") in rat brain membranes

The activity of compounds on the PDE 4 high affinity site ("H-PDE 4 form") is readily measured by determining their potency for displacement of [^3H]-

rolipram from its binding site in rat brain membranes. Activity at this site is believed to be a measure of side effect potential (e.g. stimulation of stomach acid secretion, nausea and emesis).

5 The rolipram binding site assay was performed essentially as described by Schneider et al. [Eur. J. Pharmacol. 127, 105-115 (1986)].

5. Lipopolysaccharide (LPS) - induced neutrophil influx into rat lung

10 Intranasal administration of LPS to rats causes a marked influx of neutrophils into the lungs measurable by histological or biochemical (myeloperoxidase content of the cell pellet) analysis of the bronchoalveolar lavage fluid 24 h later. Rats were treated with test compound or vehicle administered by the oral route 1 h prior to and 6 h after administration of intranasal LPS. 24 hours
15 later animals were euthanatized and their lungs lavaged with PBS (phosphate buffered saline). Neutrophil and total cell numbers were analysed.

6. Emetic potential in the marmoset

20 Vehicle or test compound was administered by the oral route to conscious marmosets. Animals were observed for emetic episodes or abnormal behaviour for 1 h post dosing. In some experiments, if no adverse response was seen, a separate group of animals was tested at $\frac{1}{2}$ log dose higher until emesis or abnormal behaviour was observed. The highest dose at which no
25 abnormal behavior or emetic episodes occurred was recorded as the NOEL.

Materials and Methods

LC-MS method A:

5	LC-parameters	solution A acetonitrile			
		solution B 0.3 g 30% HCl/l water			
10	gradient :	column oven 50°C;			
		column Symmetry C18 2.1 x 150 mm			
		time [min]	%A	%B	flow [ml/min]
		0	10	90	0.9
		3	90	10	1.2
		6	90	10	1.2

LC-MS method B:

15	LC-parameters	solution A acetonitrile / 0.1% formic acid			
		solution B water / 0.1% formic acid			
20	gradient :	column oven 40°C;			
		column Symmetry C18 2.1 x 50 mm			
		time [min]	%A	%B	flow [ml/min]
		0	10	90	0.5
		4	90	10	0.5
		6	90	10	0.5
		6.1	10	90	1.0
		7.5	10	90	0.5

GC-MS method A:

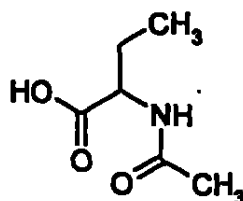
25	Column:	HP-5 30 m x 320 µm x 0.25 µm			
	Carrier Gas:	Helium			
	Mode:	Constant flow, initial flow: 1.5 ml/min			
	Oven ramp:	initial temp: 60°C			
30		initial time: 1 min			
		rate: 14°C/min up to 300°C, then 300°C 2 min			

Unless specified otherwise, the following chromatographic conditions were applied: chromatography was performed on silica gel Si 60; for flash chromatography, the usual conditions were followed as described in Still, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978); mixtures of dichloromethane and methanol or cyclohexane and ethylacetate were
5 used as eluants. Unless specified otherwise, reactions were executed under an argon atmosphere and under anhydrous conditions.

Abbreviations:

10	HPLC	=	high performance liquid chromatography
	MS	=	mass spectroscopy
	NMR	=	nuclear magnetic resonance spectroscopy
15	LC-MS	=	liquid chromatography combined with mass spectroscopy
	GC-MS	=	gas chromatography combined with mass spectroscopy
20	MeOH	=	methanol
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	=	dimethylsulfoxide

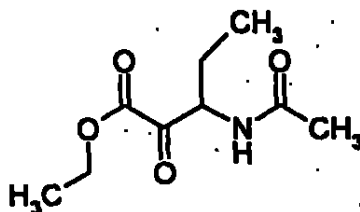
- 21 -

Starting Materials**Example 1A****5 2-(Acetylamino)butanoic acid**

10 163 g (1,58 mol) 2-aminobutanoic acid are dissolved in acetic acid, and 242 g (2,37 mol) acetic anhydride are added dropwise. The mixture is stirred for 2 h at 100°C until completion of reaction, then the solution evaporated to dryness *in vacuo*. The solid residue is suspended in ethyl acetate, filtered and washed with diethyl ether.

Yield: 220 g (96%)

15 ¹H-NMR (Methanol-d₄): δ = 0,97 (t, 3 H), 1,65-1,93 (m, 2 H); 1,99 (s, 3 H), 4,29 (q, 1 H) ppm.

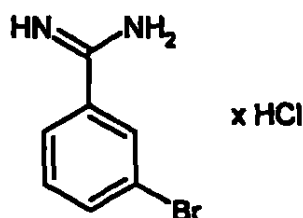
Example 2A**20 Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxopentanoate**

25 9,2 g (63,4 mmol) 2-(Acetylamino)butanoic acid are suspended in 120 ml tetrahydrofuran and heated to reflux together with 15,0 g (190 mmol) pyridine and a bit

of *N,N*-dimethylaminopyridine. While heating at reflux, 17,3 g (127 mmol) ethyl chloro(oxo)acetate are added dropwise. The reaction mixture is heated at reflux until no more evolution of gas can be observed. After cooling down to room temperature, the reaction mixture is added to ice water and the organic phase extracted with ethyl acetate. The dried organic phase is evaporated to dryness *in vacuo*, dissolved in ethanol and the solution directly used for the next reaction.

Example 3A

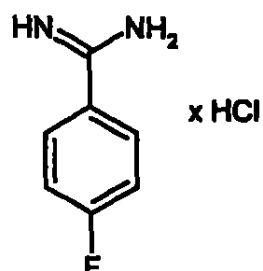
10 3-Bromobenzenecarboximidamide hydrochloride



1,18 g (22 mmol, 2 equiv.) ammonium chloride are suspended in 40 ml of dry toluene under an argon atmosphere, and the mixture is cooled to 0°C. 11 ml (22 mmol, 2 equiv.) of a 2M solution of trimethylaluminium in hexane are added dropwise, and the reaction mixture is stirred at room temperature until no more evolution of gas is observed. After addition of 2,0 g (11 mmol, 1 equiv.) 3-bromobenzonitrile, the mixture is stirred at 80°C bath temperature over night. It is then cooled down to 0°C and 50 ml of methanol are added with subsequent stirring of 1 hour at room temperature. After filtration, the solid is washed with methanol for several times, the solution is evaporated to dryness *in vacuo* and the residue washed with methanol.

Yield: 2.02 g (78%)

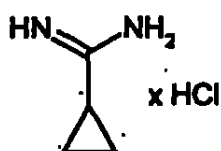
25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (s, 1H) ppm.

Example 4A**4-Fluorobenzenecarboximidamide hydrochloride**

In analogy to the procedure for Example 3A, 2,0 g (16,5 mmol) 4-fluorobenzonitrile and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 2.9 g (100%)

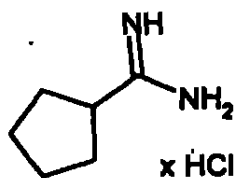
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 7,5 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm.

Example 5A**Cyclopropanecarboximidamide hydrochloride**

In analogy to the procedure for Example 3A, 6,71 g (100 mmol) cyclopropanecarbonitrile and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 7.3 g (61%)

GC/MS (method A): retention time 3.42 min., *m/z* 85,1 [M+H]⁺

Example 6A**Cyclopentanecarboximidamide hydrochloride**

5

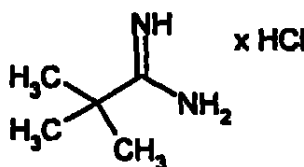
In analogy to the procedure for Example 3A, 7,51 g (79,0 mmol) cyclopentane-carbonitrile and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 3.9 g (33%)

10 LC-MS (method A): retention time 0.42 min., m/z 113 [M+H]⁺

Example 7A**2,2-Dimethylpropaneimidamide hydrochloride**

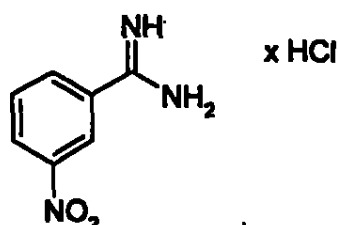
15



In analogy to the procedure for Example 3A, 8,31 g (100 mmol) pivalonitrile and proportionate amounts of the other reagents are used. The crude product is used in the next step without further purification.

20

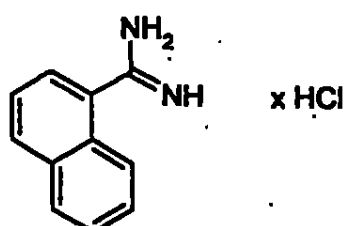
Yield: 6 g crude product

Example 8A**3-Nitrobenzenecarboximidamide hydrochloride**

In analogy to the procedure for Example 3A, 30,0 g (203 mmol) 3-nitrobenzonitrile and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 24.5 g (47%)

10 LC-MS (method A): retention time 0.40 min., m/z 166 [M+H]⁺

Example 9A**1-Naphthalenecarboximidamide hydrochloride**

14 g (261 mmol, 2 equiv.) ammonium chloride are suspended in 150 ml of dry toluene under an argon atmosphere, and the mixture is cooled to 0°C. 130 ml (260 mmol, 2 equiv.) of a 2M solution of trimethylaluminium in hexane are added dropwise, and the reaction mixture is stirred at room temperature until no more evolution of gas is observed. After addition of 20 g (130 mmol, 1 equiv.) 1-cyano-naphthalene, the mixture is stirred at 80°C bath temperature over night. The mixture is cooled and poured into a slurry of silica in methylene chloride. After filtration, the

20

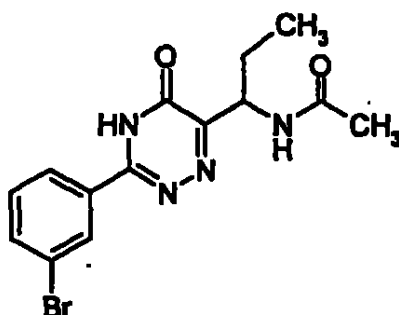
solid is washed with methanol for several times, the solution is evaporated to dryness in vacuo and the residue washed with methanol. The combined filtrates are pooled and stirred in a mixture of methylene chloride containing 10% methanol.

Yield: 9.88 g (37%)

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H) ppm, 9,5 (br s, 4H) ppm.

Example 10A

10 N-{1-[3-(3-Bromophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



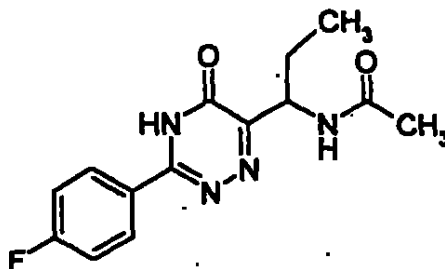
15 2,02 (8,6 mmol, 1 equiv.) 3-bromobenzenecarboximidamide hydrochloride are suspended in 50 ml of ethanol and 1,47 g (10,2 mmol, 1,2 equiv.) hydrazine hydrate are added. After stirring at room temperature for 1 hour, 2,59 g (13 mmol, 1,5 equiv) of the compound of Example 2A, dissolved in 10 ml of ethanol, are added. The reaction mixture is stirred at 80°C (bath temperature) for 4 hours and then at room temperature over night. The mixture is evaporated to dryness *in vacuo* and the
20 product is purified by chromatography (flash or column chromatography or preparative HPLC).

Yield: 758 mg (25%)

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

Example 11A

N-{1-[3-(4-Fluorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



5

In analogy to the procedure for Example 10A, 2,0 g (11,4 mmol) 4-fluorobenzene-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

10

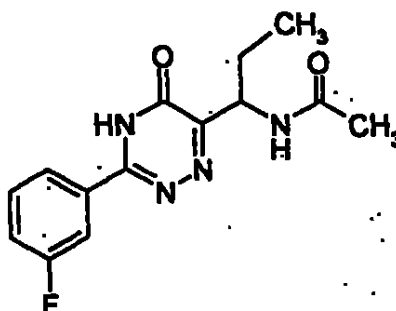
Yield: 1.47 g (44%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,1 (m, 3H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

Example 12A

15

N-{1-[3-(3-Fluorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



20

In analogy to the procedure for Example 10A, 2,0 g (11,4 mmol) 3-fluorobenzene-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

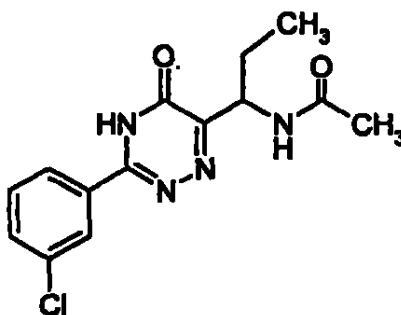
Yield: 781 mg (23%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

5

Example 13A

N-{1-[3-(3-Chlorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



10

In analogy to the procedure for Example 10A, 1,5 g (7,9 mmol) 3-chlorobenzene-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

15

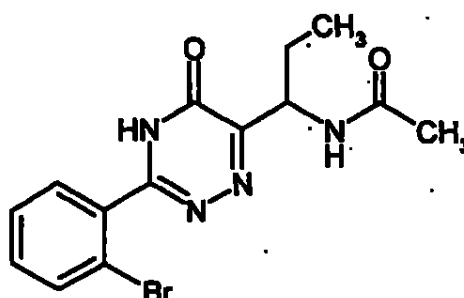
Yield: 441 mg (18%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

20

Example 14A

N-{1-[3-(2-Bromophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



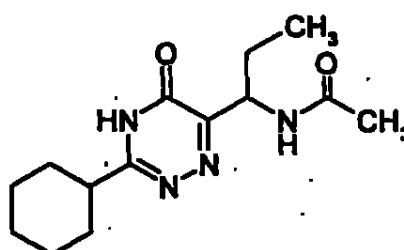
In analogy to the procedure for Example 10A, 1,64 g (7,0 mmol) 2-bromobenzene-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 1.0 g (41%)

LC/MS (B): MS (ES⁺): 351 (M+H⁺), retention time 2.34 min.

Example 15A

N-[1-(3-Cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]acetamide



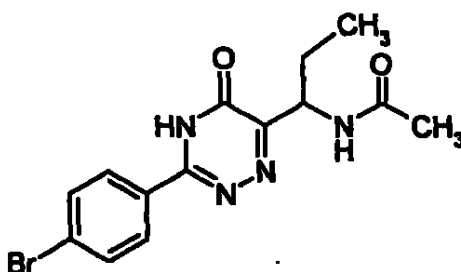
In analogy to the procedure for Example 10A, 1,50 g (9,2 mmol) cyclohexane-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 1.17 g (46%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,2 (m, 3H), 1,5 (m, 3H), 1,8 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 13,4 (br.s, 1H) ppm.

Example 16A

N-{1-[3-(4-Bromophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



5

In analogy to the procedure for Example 10A, 10,2 g (43,3 mmol) 4-bromobenzene-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

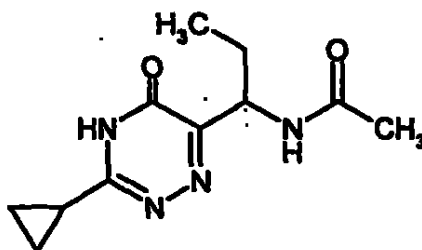
10 Yield: 5.23 g (34%)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,01 (t, 3 H), 1,66-1,79 (m, 1 H), 1,91-2,06 (m, 4 H, s at 1,99), 5,02-5,09 (m, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,93 (d, 2 H) ppm.

Example 17A

15

N-[1-(3-Cyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]acetamide



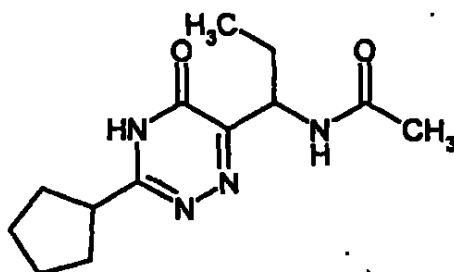
20 In analogy to the procedure for Example 10A, 7,30 g (60,5 mmol) cyclopropane-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used. The crude product is used in the next step without further purification.

Yield: 4.9 g (34%) crude material

Example 18A

N-[1-(3-Cyclopentyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]acetamide

5



In analogy to the procedure for Example 10A, 3,50 g (23,6 mmol) cyclopentane-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

10

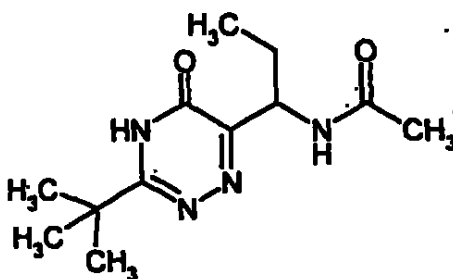
Yield: 1.7 g (27 %)

LC/MS (method A): retention time 1.60 min., m/z 265 $[M+H]^+$

Example 19A

N-[1-(3-tert-Butyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]acetamide

15



20

In analogy to the procedure for Example 10A, 6,0 g (11,0 mmol) 2,2-dimethylpropaneimidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

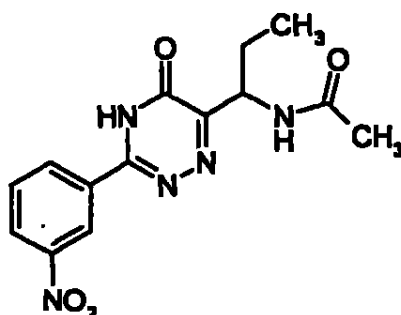
Yield: 1.77 g (64%)

LC/MS (method A): retention time 1.59 min., m/z 253 [M+H]⁺

Example 20A

5

N-[1-[3-(3-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl]acetamide



10 In analogy to the procedure for Example 10A, 35,0 g (174 mmol) 3-nitrobenzene-carboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 13.6 g (25%)

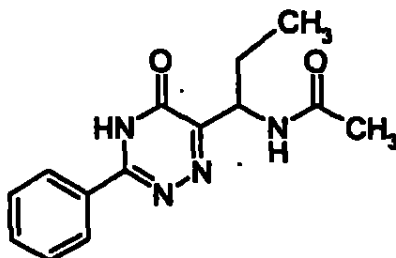
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3 H), 1,83-2,08 (m, 5 H, s at 2,02), 5,09 (m, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,45 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,12 (s, 1 H) ppm.

15

Example 21A

N-[1-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]acetamide

20



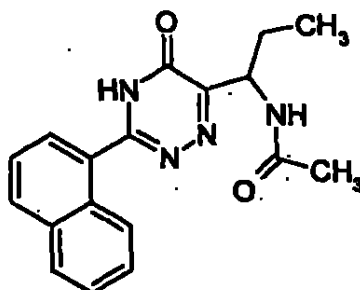
In analogy to the procedure for Example 10A, 7,26 g (46,8 mmol) benzenecarboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 10.1 g (80%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 8,1 (m, 3H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

Example 22A

N-{1-[3-(1-Naphthyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



1,0 g (4,84 mmol, 1 equiv.) 1-Naphthalenecarboximidamide hydrochloride are suspended in 2 ml of DMSO and 0,29 g (5,81 mmol, 1,2 equiv.) hydrazine hydrate are added. After stirring at room temperature for 16 hours, 1,45 g (7,3 mmol, 1,5 equiv.) of the compound of Example 2A, dissolved in 10 ml of ethanol, are added. The reaction mixture is stirred at reflux for 1 hour and then at 60°C (bath temperature) for 4 hours and then at room temperature over night. The mixture is evaporated to dryness *in vacuo* and the product is purified by flash chromatography.

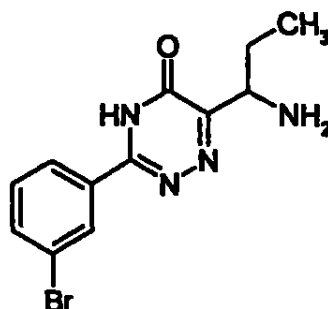
Yield: 7.1 g (70%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1,0 (t, 3H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 5,0 (m, 1H), 7,5-8,2 (m, 8H), 14,0 (br. s, 1H) ppm.

Example 23A

6-(1-Aminopropyl)-3-(3-bromophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one

- 34 -



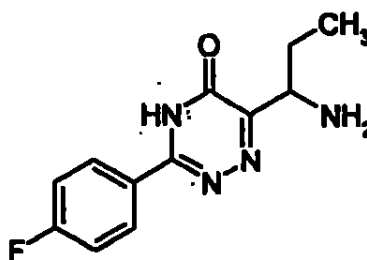
749 mg (2,13 mmol) of Example 10A are heated to reflux in 20 ml 2 N hydrochloric acid for 18 hours. After cooling down to room temperature, the mixture is neutralized with 10% NaOH and, after addition of ethanol, evaporated to dryness *in vacuo*. The residue is treated with methanol and the filtrate separated from the salts. The filtrate is evaporated to dryness in *vacuo* and the product purified by chromatography (flash or column chromatography or preparative HPLC).

Yield: 320 mg (49%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 4,3 (d/d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,1 (br. s, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 1H) ppm.

Example 24A

6-(1-Aminopropyl)-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one



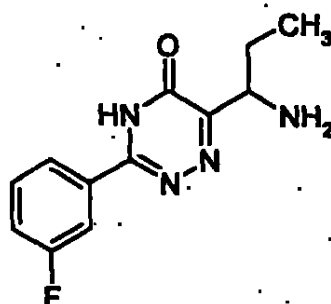
In analogy to the procedure for Example 23A, 1,46 g (5,0 mmol) of Example 11A and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 970 mg (78%)

LC/MS (A): MS (ESI): 249 ($M+H^+$), retention time 0.50 min

Example 25A

5 6-(1-Aminopropyl)-3-(3-fluorophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one



10 In analogy to the procedure for Example 23A, 1,1 g (3,8 mmol) of Example 12A and proportionate amounts of the other reagents are used.

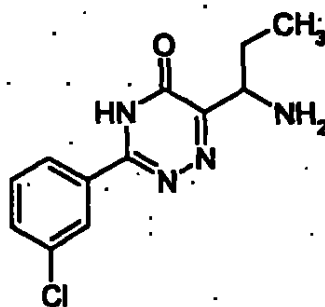
Yield: 594 mg (63%)

LC/MS (A): MS (ESI): 249 ($M+H^+$), retention time 0.49 min

Example 26A

15

6-(1-Aminopropyl)-3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one



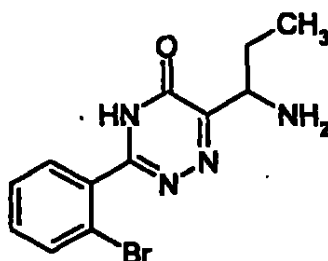
20 In analogy to the procedure for Example 23A, 419 mg (1,4 mmol) of Example 13A and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 280 mg (77%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 4,3 (d/d, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,2 (br. m, 4H) ppm.

5 **Example 27A**

6-(1-Aminopropyl)-3-(2-bromophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one



10

In analogy to the procedure for Example 23A, 1,00 g (2,85 mmol) of Example 14A and proportionate amounts of the other reagents are used.

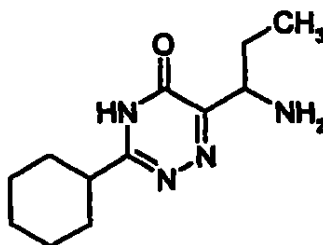
Yield: 152 mg (17%)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 4,3 (d/d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H) ppm.

Example 28A

6-(1-Aminopropyl)-3-cyclohexyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one

20



- 37 -

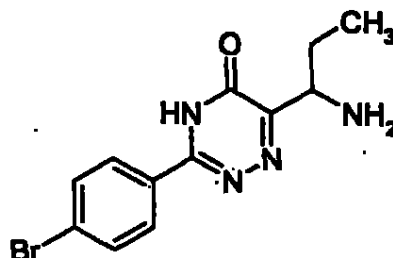
In analogy to the procedure for Example 23A, 1,14 g (4,10 mmol) of Example 15A and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 128 mg (13%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H) ppm.

Example 29A

6-(1-Aminopropyl)-3-(4-bromophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one



In analogy to the procedure for Example 23A, 5,0 g (14,2 mmol) N-(1-[3-(4-bromophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl)acetamide and proportionate amounts of the other reagents are used.

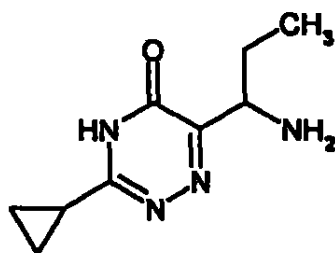
Yield: 3.4 g (77%)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,02 (t, 3 H), 1,87-2,22 (m, 5 H, s at 1,96), 4,42-4,53 (t, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 8,09 (d, 2 H) ppm.

Example 30A

6-(1-Aminopropyl)-3-cyclopropyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one

- 38 -



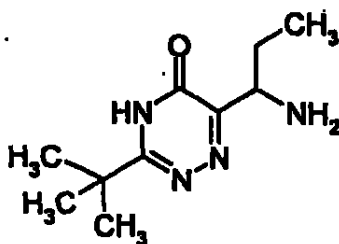
In analogy to the procedure for Example 23A, 4,90 g (20,7 mmol) N-[1-(3-cyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]acetamide and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 1.6 g (40%)

LC/MS (method A): retention time 0.36 min., m/z 195 $[M+H]^+$

Example 31A

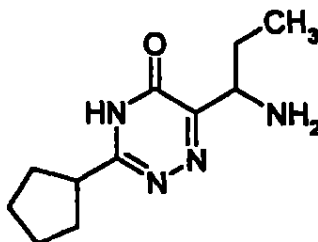
6-(1-Aminopropyl)-3-tert-butyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one



In analogy to the procedure for Example 23A, 1,77 g (4,42 mmol) N-[1-(3-tert-butyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]acetamide and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 850 mg (91%)

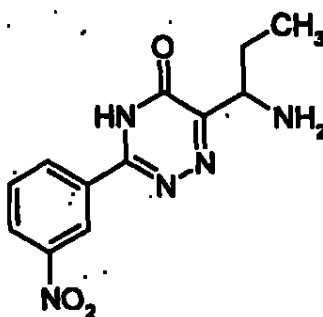
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0,99 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,82-2,12 (m, 2H), 4,34 (t, 1H) ppm.

Example 32A**6-(1-Aminopropyl)-3-cyclopentyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one**

In analogy to the procedure for Example 23A, 1,65 g (6,24 mmol) N-[1-(3-cyclopentyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]acetamide and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 900 mg (65%)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 0,99 (t, 3H), 1,64-2,11 (m, 10H), 3,03 (quin., 1H), 4.30 (t, 1H) ppm.

Example 33A**6-(1-Aminopropyl)-3-(3-nitrophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one**

In analogy to the procedure for Example 23A, 13,5 g (42,5 mmol) N-[1-[3-(3-nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl]acetamide and proportionate amounts of the other reagents are used.

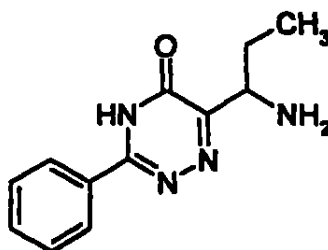
Yield: 6.2 g (41%)

LC/MS (method A): retention time 0.497 min., m/z 276 $[M+H]^+$

Example 34A

5

6-(1-Aminopropyl)-3-phenyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one



10 In analogy to the procedure for Example 23A, 10,00 g (36,7 mmol) of Example 21A and proportionate amounts of the other reagents are used.

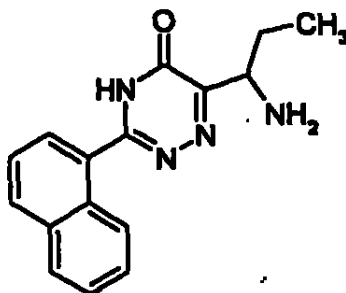
Yield: 6.7 g (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (dd, 1H), 7,4 (m, 3H), 8,2 (m, 2H), 8,3 (bs, 2H) ppm.

15

Example 35A

6-(1-Aminopropyl)-3-(1-naphthyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one



20

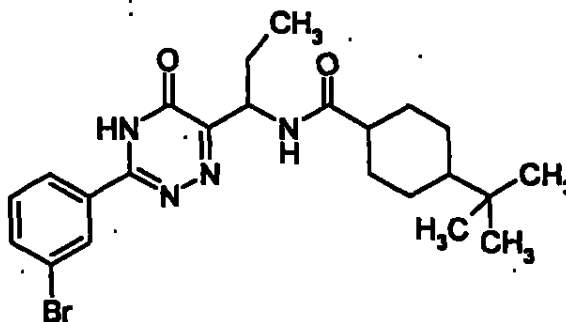
In analogy to the procedure for Example 23A, 700 mg (2,17 mmol) of Example 22A and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 557 mg (91%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,8-2,2 (m, 2H), 4,4 (d/d, 1H), 7,4-8,7 (m, 10H).ppm.

Example 36A

N-{1-[3-(3-Bromophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}-4-tert-butyl-cyclohexanecarboxamide

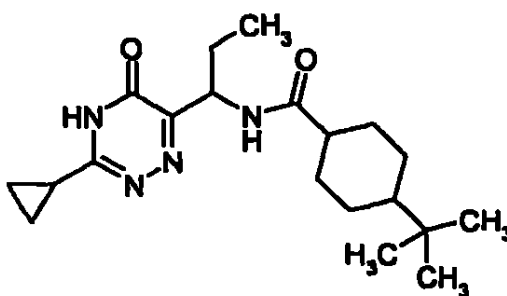


500 mg (1,62 mmol, 1 equiv.) of Example 23A are suspended in 40 ml dichloromethane, 0,48 ml (3,44 mmol, 2 equiv.) triethylamine and 328 mg (1,62 mmol) 4-tert-butylcyclohexanecarbonyl chloride are added. The reaction mixture is stirred at room temperature until completion of reaction (1-2 hours). The reaction mixture is added to the same volume of 1N hydrochloric acid, the organic phase is washed with 1N hydrochloric acid and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The product is used without further purification or purified by chromatography (flash or column chromatography or preparative HPLC).
LC/MS (A): MS (ESI): 475, 477 (M+H⁺), retention time 3.17, 3.20 min.

Example 37A

4-tert-Butyl-N-[1-(3-cyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]cyclohexanecarboxamide

- 42 -



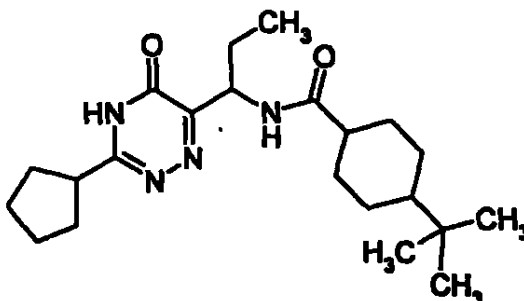
In analogy to the procedure for Example 36A, 250 mg (1,29 mmol) 6-(1-amino-
propyl)-3-cyclopropyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one, 260 mg (1,29 mmol) 4-tert-butyl-
cyclohexanecarbonyl chloride and proportionate amounts of the other reagents are
5 used. The crude product is used in the next step without further purification.

Yield: 464 mg crude product

Example 38A

10

4-tert-Butyl-N-[1-(3-cyclopentyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]cyclo-
hexanecarboxamide



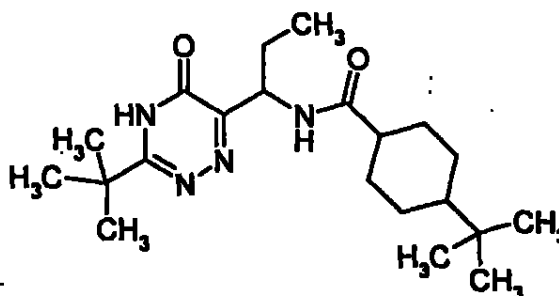
15 In analogy to the procedure for Example 36A, 200 mg (0,90 mmol) 6-(1-amino-
propyl)-3-cyclopentyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one, 180 mg (0,90 mmol) 4-tert-butyl-
cyclohexanecarbonyl chloride and proportionate amounts of the other reagents are
used. The crude product is used in the next step without further purification.

Yield: 350 mg crude product

20

Example 39A

4-tert-Butyl-N-[1-(3-tert-butyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]cyclohexanecarboxamide



5

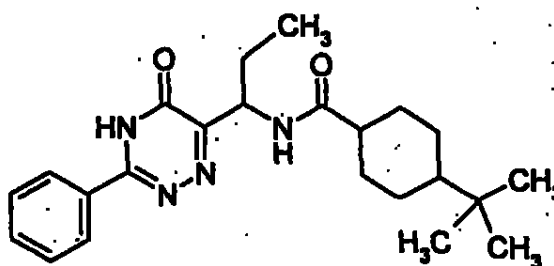
In analogy to the procedure for Example 36A, 210 mg (1,00 mmol) 6-(1-amino-propyl)-3-tert-butyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one, 200 mg (1,00 mmol) 4-tert-butylcyclohexanecarbonyl chloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

10 The crude product is used in the next step without further purification.

Yield: 377 mg crude product

Example 40A

15 4-tert-Butyl-N-[1-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]cyclohexanecarboxamide



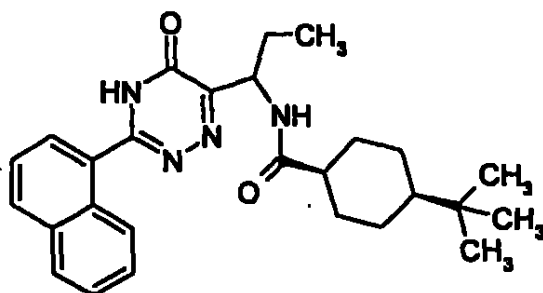
20 In analogy to the procedure for Example 36A, 100 mg (0,43 mmol) of Example 34A, 100 mg (0,48 mmol) 4-tert-butylcyclohexanecarbonyl chloride and proportionate amounts of the other reagents are used. A mixture of isomers is obtained.

Yield: 150 mg (87%)

LC/MS (A): MS (ESI): 397 ($M+H^+$), retention time 4.14 min.

Example 41A

5 **cis-4-tert-Butyl-N-{1-[3-(1-naphthyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}-cyclohexanecarboxamide**



10 To a solution of 252 mg (1,37 mmol) cis-4-tert-butylcyclohexanecarboxylic acid and 185 mg (1,37 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol in 9 ml dichloromethane and 1 ml DMF was added at 0°C first 0,23 ml N-ethyldiisopropylamine and then 300 mg (0,91 mmol) of Example 35A. After 10 minutes the solution was allowed to warm up to room temperature and stirred over night. The solution was diluted with dichloromethane and washed twice with 1N HCl solution and then with 5% sodium bicarbonate solution. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and
15 evaporated to dryness. The residue was purified by preparative HPLC.

Yield: 215 mg (53%)

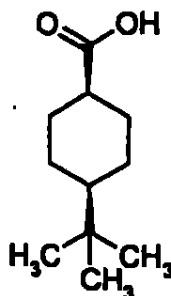
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,8 (s, 9H), 1,0 (t, 3H), 1,2-2,2 (m, 12H), 5,0 (m, 1H), 7,5-8,3 (m, 8H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

20

Example 42A

cis-4-tert-Butylcyclohexanecarboxylic acid

- 45 -



A preparative HPLC separation of *cis*- and *trans*-4-*tert*-butylcyclohexanecarboxylic acid was carried out under the following conditions:

5

Feed: 10 g isomeric mixture of *cis*- and *trans*-4-*tert*-butyl-cyclohexanecarboxylic acid dissolved in 500 ml iso-hexane (80%) / *tert*-butylmethylether (20%)

Column: 330 x 100 mm; Self Packing Device NW 100; Merck

10

Stationary phase: LiChrospher Si 60, 12 μ m, Merck

Mobile phase: iso-hexane/*tert*-butylmethylether (4/1 v/v) + 0.25 vol-% acetic acid

Flow: 150 ml/min

Injection volume: 70 ml (= 1.4 g compound)

15

Wave length: 210 nm

Temperature: 25°C

The sample run on this column was repeatedly injected every 30 minutes. The *cis*-isomer is the first eluting compound.

20

cis-isomer:

mp: 118°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 0.9 (t, 3 H), 1.0 (m, 3 H), 1.4 (m, 2 H), 1.6 (m, 1 H), 2.1 (m, 2 H), 2.5 (m, 1 H), 12.0 (s, 1 H) ppm.

25

trans-isomer:

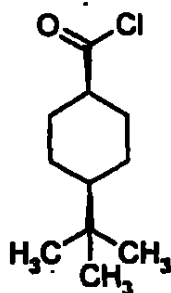
mp: 172°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0.9 (t, 3 H), 1.0 (m, 3 H), 1.3 (m, 2 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 11.9 (s, 1 H) ppm.

5

Example 43A

cis-4-*tert*-Butylcyclohexanecarbonyl chloride



10

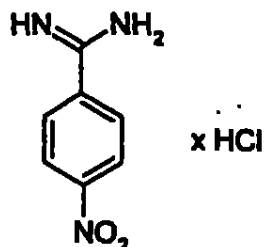
2.0 g (10.85 mmol) *cis*-4-*tert*-Butylcyclohexanecarboxylic acid (Example 42A) are dissolved in 50 ml dichloromethane, 1.65 g (13.02 mmol) ethanedioyl dichloride are added and the solution is stirred at room temperature for one hour. The mixture is then stirred at reflux for two hours and, after cooling down to room temperature, evaporated to dryness *in vacuo*. The residue is then dissolved in toluene two times and again evaporated to dryness *in vacuo*. The residue is used in the next step without further purification.

15

20 **Example 44A**

4-Nitrobenzenecarboximidamide hydrochloride

- 47 -



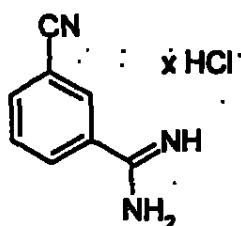
In analogy to the procedure for Example 3A, 10,0 g (67.5 mmol) 4-nitrobenzonitrile and proportionate amounts of the other reagents are used.

5 Yield: 12.64 g (93%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 8.1 (m, 2H), 8.4 (m, 2H) ppm.

Example 45A

10 3-Cyanobenzenecarboximidamide hydrochloride



In analogy to the procedure for Example 3A, 20,0 g (125.9 mmol) 3-cyanobenzoic acid and proportionate amounts of the other reagents are used.

15

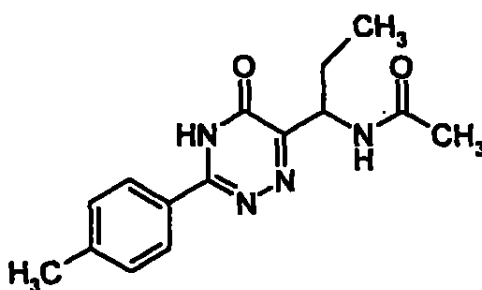
Yield: 4.27 g (17%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.4 (br. s, 4H) ppm.

20

Example 46A

N-{1-[3-(4-Methylphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



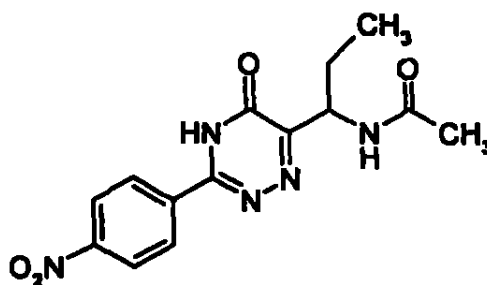
In analogy to the procedure for Example 10A, 3.0 g (17.6 mmol) 4-methylbenzenecarboximidamide hydrochloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 2.74 g (54%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H; s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 14,0 (s, 1H) ppm.

10 Example 47A

N-{1-[3-(4-Nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



15

In analogy to the procedure for Example 10A, 7.29 g (36.16 mmol) of Example 44A and proportionate amounts of the other reagents are used.

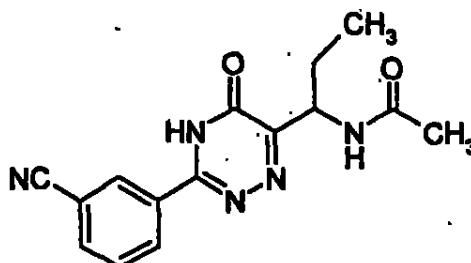
Yield: 3.35 g (29%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H; s, 3H), 5,0 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,4 (m, 2H) ppm.

20

Example 48A

N-{1-[3-(3-Cyanophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}acetamide



5

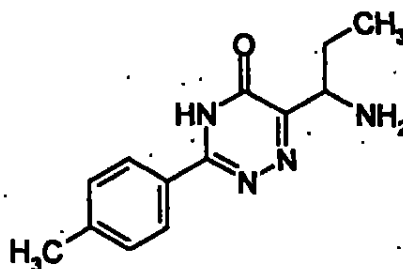
In analogy to the procedure for Example 10A, 4.27 g (23.5 mmol) of Example 45A and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 2.41 g (34%)

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 0.9 (t, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.9 (m, 1H; s, 3H); 4.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 14.2 (br.s, 1H) ppm.

Example 49A

15 6-(1-Aminopropyl)-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one



20

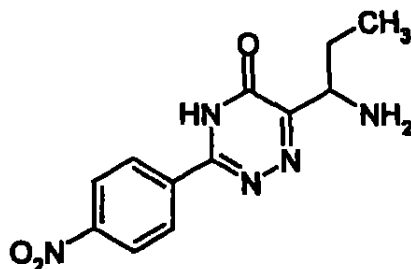
In analogy to the procedure for Example 23A, 2.74 g (9.57 mmol) of Example 46A and proportionate amounts of the other reagents are used. The product is used in the next step without further purification.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0.9 (t, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 4.1 (d/d, 1H), 7.2 (m, 2H), 8.1 (m, 2H) ppm.

Example 50A

5

6-(1-Aminopropyl)-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-one



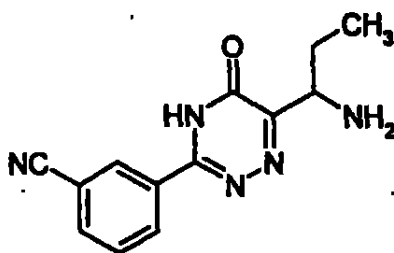
10 In analogy to the procedure for Example 23A, 3.33 g (10.51 mmol) of Example 47A and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 1.29 g (45%)

LC/MS (A): MS (ESI): 276 (M+H⁺), retention time 0.49 min.

15 **Example 51A**

3-[6-(1-Aminopropyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl]benzonitrile



20

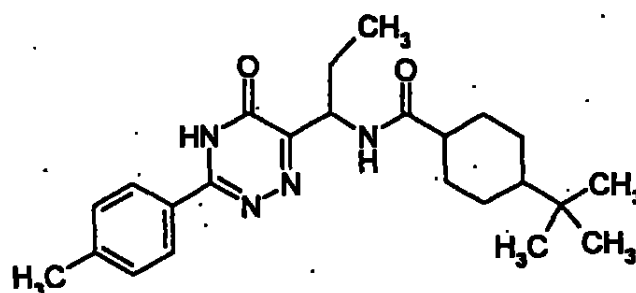
In analogy to the procedure for Example 23A, 2.41 g (8.11 mmol) of Example 48A and proportionate amounts of the other reagents are used.

Yield: 1.1 g (53%)

LC/MS (A): MS (ESI): 256 (M+H⁺), retention time 1.27 min.

Example 52A

- 5 4-tert-Butyl-N-{1-[3-(4-methylphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]-propyl}cyclohexanecarboxamide

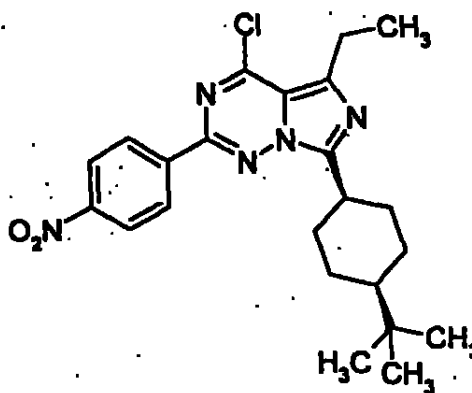


- 10 In analogy to the procedure for Example 37A, 800 mg (3.27 mmol) of Example 49A, 730 mg (3.60 mmol) 4-tert-butylcyclohexanecarbonyl chloride and proportionate amounts of the other reagents are used. The product is used in the next step without further purification.

LC/MS (A): MS (ESI): 411 (M+H⁺), retention time 3.09 min.

- 15 **Example 53A**

cis-7-(4-tert-Butylcyclohexyl)-4-chloro-5-ethyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine



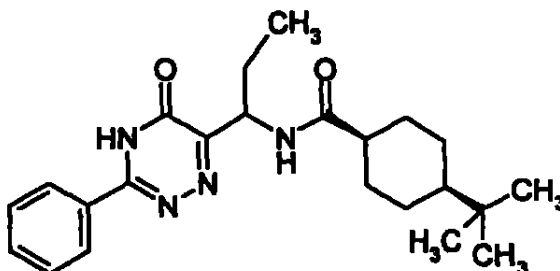
500 mg (1.82 mmol) of Example 50A are suspended in 20 ml dichloroethane, and 276 mg (2.72 mmol) triethylamine and 552 mg (2.72 mmol) *cis*-4-*tert*-butyl-cyclohexanecarbonyl chloride are added. The mixture is stirred at room temperature for one hour, then 279 mg (1.82 mmol) phosphoroxychloride are added. The mixture is stirred at reflux for 3 hours. After cooling down to room temperature, ethyl acetate and saturated NaHCO₃ (aq) are added. The organic phase is washed with saturated NaHCO₃ (aq), water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. The product is purified by chromatography.

Yield: 127 mg (16%) *cis*-product

10 MS (ESI): 442, 444 (M+H⁺).

Example 54A

15 *cis*-4-*tert*-Butyl-*N*-[1-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]cyclohexanecarboxamide



1.3 g (5.65 mmol) of Example 34A are suspended in 50 ml 1,2-dichloroethane, 0.94 ml (6.78 mmol) triethylamine and 1.26 g (6.21 mmol) *cis*-4-*tert*-butyl-cyclohexanecarbonyl (Example 43 A) chloride are added. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with saturated sodium bicarbonate, the organic phase is dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness.

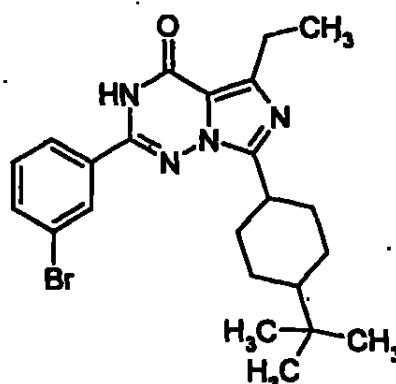
Yield: 2.2 g (98.3%)

25 LC/MS: MS (ESI): 397 (M+H⁺), retention time 4.14 min.

Preparation Examples

Example 1

- 5 2-(3-Bromophenyl)-7-(4-tert-butylcyclohexyl)-5-ethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one



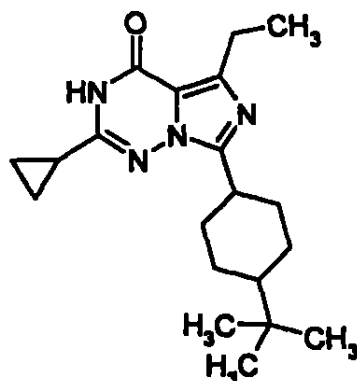
- 10 770 mg (1,62 mmol, 1 equiv.) of Example 36A are suspended in 70 ml dichloroethane, and 373 mg (2,45 mmol, 1,5 equiv.) phosphoroxychloride are added. The mixture is stirred at reflux for 3 hours. Then another 373 mg of phosphoric trichloride are added, and stirring at reflux is continued over night. After cooling down to room temperature, ethyl acetate and saturated NaHCO_3 (aq) are added. The organic phase is washed with saturated NaHCO_3 (aq), water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. The product is purified and the isomers are separated by chromatography (flash or column chromatography or preparative HPLC).

15 Yield: 156 mg (21%) cis-isomer

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ = 0,8 (s, 9H), 1,1 (m, 2H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,5 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 11,8 (s, 1H) ppm.

Example 2

7-(4-tert-Butylcyclohexyl)-2-cyclopropyl-5-ethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one



5

In analogy to the procedure for Example 1, 464 mg (1,29 mmol) crude 4-tert-butyl-N-[1-(3-cyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]cyclohexanecarboxamide, 200 mg (1,29 mmol) phosphoric trichloride are stirred at reflux for 3 hours, and proportionate amounts of the solvents are used. The resulting mixture is separated into the isomers via silica gel chromatography with eluent cyclohexane / ethylacetate 5/1, 2/1.

Yield: 20 mg (4.5%) cis-isomer

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82 (s, 9H), 0,93-1,11 (m, 5H), 1,18 (t, 3 H), 1,44-2,18 (m, 9 H), 2,83 (q, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 11,62 (s, 1H, NH) ppm.

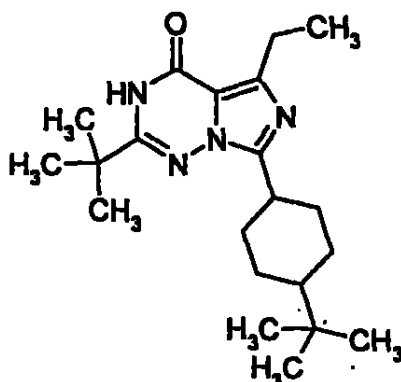
15

Examples 3 and 4

2-tert-Butyl-7-(4-tert-butylcyclohexyl)-5-ethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one

20

- 55 -



In analogy to the procedure for Example 1, 377 mg (1,00 mmol) crude 4-tert-butyl-N-[1-(3-tert-butyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]cyclohexanecarb-
 5 oxamide, 184 mg (1,20 mmol) phosphoric trichloride are stirred at reflux for 3 hours, proportionate amounts of the solvents are used. The resulting mixture is separated into the pure cis- and trans-isomers via silica gel chromatography with eluent cyclohexane / ethylacetate 10/1, 5/1.

10 Yield: 22 mg (6.13%) cis-isomer (Example 3)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82 (s, 9 H), 0,95-1,12 (m, 1 H), 1,18 (t, 3 H), 1,28 (s, 9 H), 1,46-1,72 (m, 6 H), 2,09-2,23 (m, 2 H), 2,85 (q, 2 H), 3,43 (m, 1 H), 11,22 (s, 1 H, NH) ppm.

15 Yield: 60 mg (17%) trans-isomer (Example 4)

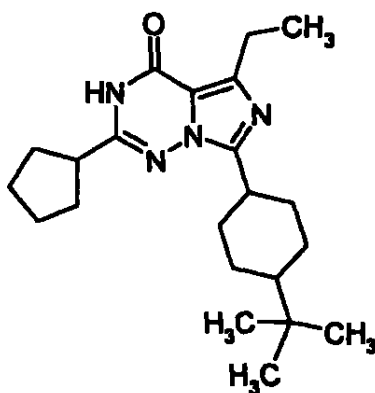
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,87 (s, 9 H), 0,93-1,12 (m, 3 H), 1,18 (t, 3 H), 1,03 (s, 9 H), 1,48-2,07 (m, 6 H), 2,83 (q, 2 H), 2,98 (m, 1 H) ppm.

Examples 5 and 6

20

7-(4-tert-Butylcyclohexyl)-2-cyclopentyl-5-ethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one

- 56 -



In analogy to the procedure for Example 1, 350 mg (0,90 mmol) crude 4-tert-butyl-N-[1-(3-cyclopentyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propyl]cyclohexanecarboxamide, 140 mg (0,90 mmol) phosphoric trichloride are stirred at reflux for 3 hours, proportionate amounts of the solvents are used. The isomers are separated by chromatography.

Yield: 21 mg (6.3%) cis-isomer (Example 5)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82 (s, 9 H), 0,98-1,12 (m, 1 H), 1,18 (t, 3 H), 1,44-2,01 (m, 14 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), 2,77-2,98 (m, 3 H), 3,40 (m, 1 H) ppm.

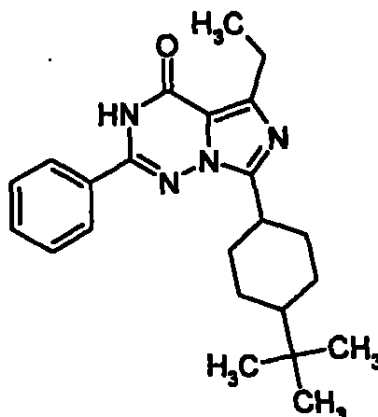
Yield: 31 mg (17%) trans-isomer (Example 6)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,86 (s, 9H), 1,03-1,26 (m, 5 H, t at 1,17), 1,45-2,18 (m, 14 H), 2,74-3,03 (m, 3H) ppm.

Examples 7 and 8

7-(4-tert-Butylecyclohexyl)-5-ethyl-2-phenylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one

- 57 -

**Method a)**

In analogy to the procedure for Example 1, 150 mg (0,39 mmol) of Example 40A,
 5 250 mg (1,61 mmol) phosphoric trichloride are stirred at reflux for 3 hours, proportionate amounts of the solvents are used. The isomers are separated by chromatography.

Yield: 26 mg (18%) trans-isomer (Example 7)

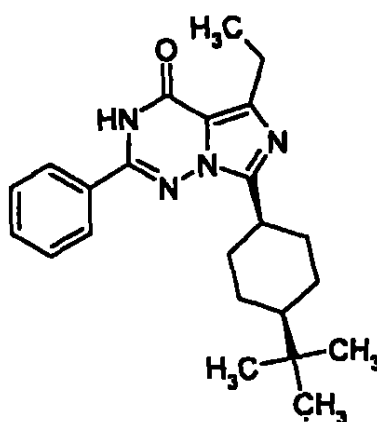
10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0,87 (s, 9 H), 1,03-1,28 (m, 3 H), 1,23 (t, 3 H), 1,52-1,72 (m, 2 H), 1,78-1,93 (m, 2 H), 1,99-2,10 (m, 2 H), 2,90 (q, 2 H), 3,07-3,21 (m, 1 H), 7,51-7,67 (m, 3 H), 7,93-8,02 (m, 2 H), 11,95 (s, 1 H) ppm.

Yield: 11 mg (8%) cis-isomer (Example 8)

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0,83 (s, 9 H), 1,00-1,16 (m, 1 H), 1,22 (t, 3 H), 1,44-1,79 (m, 6 H), 2,11-2,23 (m, 2 H), 2,90 (q, 2 H), 3,49-3,59 (m, 1 H), 7,47-7,60 (m, 3 H), 7,91-7,98 (m, 2 H) ppm.

Method b) for the preparation of Example 8

20 7-(cis-4-tert-Butylcyclohexyl)-5-ethyl-2-phenylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one



2.2 g (5.55 mmol, 1 equiv.) of Example 54A are suspended in 50 ml dichloroethane, and 3.62 g (23.2 mmol, 4 equiv.) phosphoroxychloride are added. The mixture is stirred at reflux for 4 hours. After cooling down to room temperature, dichloromethane is added and the organic phase is quenched with water, washed with water, dried over magnesium sulfate, and evaporated to dryness *in vacuo*. The solid residue is washed with diethyl ether, filtered and dried.

Yield: 1.02 g (49%)

¹H-NMR identical with above (see method a).

Method c) for the preparation of Example 8

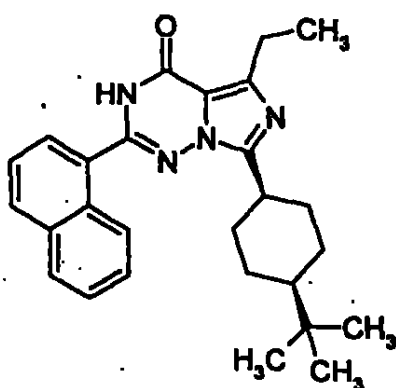
20.45 g (0.09 mol) 6-(1-Aminopropyl)-3-phenyl-1,2,4-triazin-5(4H)-one (Example 34A) are dissolved in dichloroethane, 502 g (5.08 mol) triethylamine and 19.8 g (0.10 mol) *cis*-4-*tert*-butylcyclohexanecarbonyl chloride are added. The solution is stirred at reflux for three hours, then 20.42 g (0.13 mol) phosphoroxychloride are added. The solution is stirred at reflux for another 4 hours and, after cooling down to room temperature, water, sodium hydroxide and then dichloromethane are added. The organic phase is evaporated to dryness *in vacuo*, and the residue triturated with diethylether and filtrated. The solid is dissolved in methanol (75%) / dichloromethane (25%), the dichloromethane is evaporated *in vacuo*, and the crystallized product is filtered and dried.

Yield: 17.8 g (52%)

¹H-NMR identical with above (see method a).

Example 9

5 **7-(cis-4-*tert*-Butylcyclohexyl)-5-ethyl-2-(1-naphthyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-one**



A solution of 200 mg (0,45 mmol) of Example 41A and 104 mg (0,67 mmol) phosphoric trichloride in 10 ml 1,2-dichloroethane is stirred at reflux for 4 hours.
10 After work-up analogously to the procedure given for Example 1, the product was obtained as a solid.

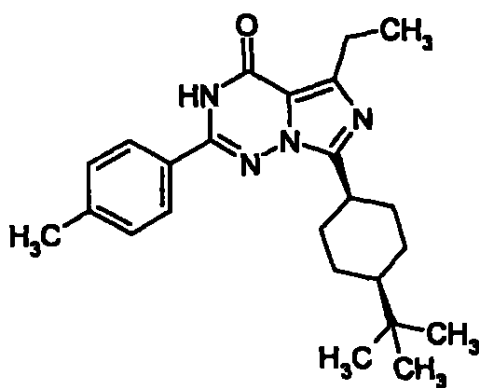
Yield: 172 mg (89%)

Melting point: 203°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 11,9 (s, 1H), 8,3-7,5 (m, 7H), 3,5 (m, 1H), 2,9
15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,7-1,5 (m, 6H), 1,3 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1,0 (m, 1H), 0,8 (s, 9H) ppm.

Example 10

20 **7-(cis-4-*tert*-Butylcyclohexyl)-5-ethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4(3H)-one**



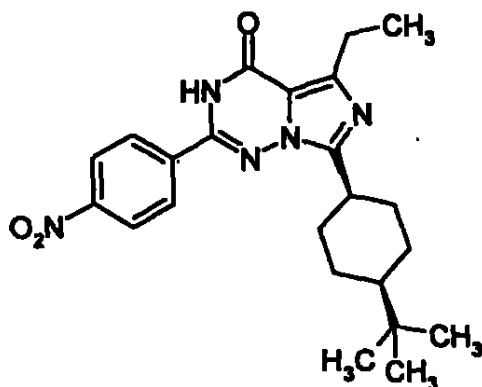
In analogy to the procedure for Example 1, 1750 mg (4.26 mmol) of Example 52A, 980 mg (6.39 mmol) phosphoric trichloride are stirred at reflux over night, proportionate amounts of the solvents are used.

Yield: 40 mg (2%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0.8 (t, 9H), 1.1 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.6 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (q, 2H), 3.5 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 11.7 (s, 1H) ppm.

Example 11

7-(cis-4-*tert*-Butylcyclohexyl)-5-ethyl-2-(4-nitrophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one



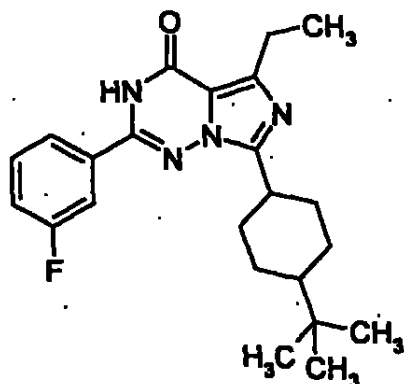
598 mg (1.35 mmol) of Example 53A are suspended in methanol, and 10 ml sodium hydroxide (10% in water) are added. The mixture is stirred at reflux over night. After cooling down to room temperature, the methanol is evaporated *in vacuo*, the residue dissolved in ethyl acetate, the organic phase washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*.

Yield: 580 mg (quant.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0.8 (s, 9H), 1.1 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (q, 2H), 3.6 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.4 (m, 2H), 12.1 (s, 1H) ppm.

Examples 12 and 13

7-(4-tert-Butylcyclohexyl)-5-ethyl-2-(3-fluorophenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one



500 mg (2.01 mmol) of Example 25A are suspended in 20 ml dichloroethane, and 306 mg (3.02 mmol) triethylamine and 408 mg (2.01 mmol) 4-tert-butyl-cyclohexanecarbonyl chloride are added. The mixture is stirred at room temperature for one hour, then 463 mg (3.02 mmol) phosphoroxychloride are added. The mixture is stirred at reflux for 3 hours. After cooling down to room temperature, ethyl acetate and saturated NaHCO₃ (aq) are added. The organic phase is washed with saturated NaHCO₃ (aq), water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. The product is purified by chromatography.

Yield: 33 mg (4%) cis-product (Example 12)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0.8 (s, 9H), 1.0 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (q, 2H), 3.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 12.0 (br.s, 1H) ppm.

5

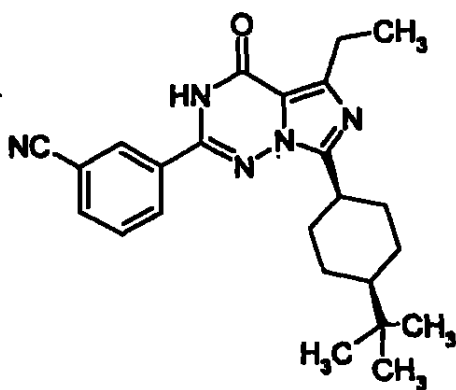
Yield: 29 mg (4%) trans-product (Example 13)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0.8 (s, 9H), 1.1 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.9 (q, 2H), 3.1 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 2H) ppm.

10

Example 14

cis-3-[7-(4-tert-Butylcyclohexyl)-5-ethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl]benzonitrile



15

In analogy to the procedure for Examples 12 and 13, 1.09 g (4.27 mmol) of Example 51A, 0.86 g (4.27 mmol) cis-4-tert-butylcyclohexanecarbonyl chloride and proportionate amounts of the other reagents are used.

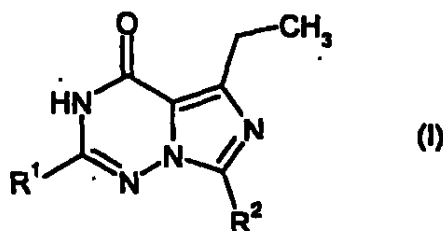
20

Yield: 0.70 g (41%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0.8 (s, 9H), 1.1 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (q, 2H), 3.6 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 11.9 (s, 1H) ppm.

We claim

1. Compounds of the general formula (I),



in which

R^1 denotes (C₆ - C₁₀)-aryl, which is optionally substituted by identical or different residues selected from the group consisting of halogen, (C₁-C₄)-alkyl, trifluoromethyl, cyano, nitro and trifluoromethoxy, or

denotes (C₁-C₈)-alkyl, which is optionally substituted by 3- to 10-membered carbocyclyl, or

denotes 3- to 10-membered carbocyclyl, which is optionally substituted by identical or different (C₁-C₄)-alkyl residues,

and

R^2 denotes 4-*tert*-butyl-cyclohex-1-yl;

and their salts, hydrates and/or solvates.

2. Compounds according to claim 1, whereby

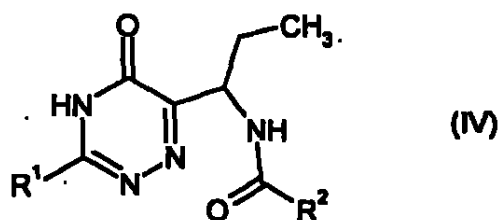
R^1 denotes naphthyl, or

denotes phenyl, which is optionally substituted by identical or different halogen atoms.

3. Compounds according to claim 1 or 2, whereby

R^2 denotes *cis*-4-*tert*-Butyl-cyclohex-1-yl.

4. A process for the preparation of the compounds according to any one of claims 1 to 4, characterized in that compounds of the general formula (IV),



in which R^1 and R^2 have the meaning indicated in claim 1,

are reacted with a dehydrating agent.

5. Compounds of the general formula (IV) according to claim 4.

6. Compounds according to any one of claims 1 to 3 for therapeutic and/or prophylactic use.

7. Pharmaceutical composition containing at least one compound according to any one of claims 1 to 3 and a pharmacologically acceptable diluent.

8. Use of compounds according to any one of claims 1 to 3 for the preparation of medicaments.

- 65 -

9. Use of compounds according to any one of claims 1 to 3 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory processes and/or immune diseases.
- 5 10. Use of compounds according to any one of claims 1 to 3 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of chronic obstructive pulmonary disease and/or asthma.

Ausl.-Gr.
PCT/EP02/05436

J. Linkenheil

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

83

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER AG
Patent Services
Law and Patents
51368 Leverkusen
Germany

24. Nov. 2003
EINGANG

Date of mailing (day/month/year) 12 November 2003 (12.11.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference LEA35361-WO	
International application No. PCT/EP02/05436	International filing date (day/month/year) 17 May 2002 (17.05.02)

1. The following indications appeared on record concerning:
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BURKHARDT, Nils Hügelstr. 53 40589 Düsseldorf Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BURKHARDT, Nils Unterste Dillenberg 16 42553 Velbert Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Peter WIMMER (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8986
--	--

PCT/EP02/05436

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
51368 Leverkusen
Germany

Date of mailing (day/month/year)

12 November 2003 (12.11.03)

Applicant's or agent's file reference

LEA35361-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP02/05436

International filing date (day/month/year)

17 May 2002 (17.05.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant. ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NIEWÖHNER, Ulrich
(deceased)

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NIEWÖHNER, Maria, Theresia
Gartenstr. 3
42929 Wermelskirchen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person indicated in Box 2 has been recorded as additional applicant for US only
(heirress of the deceased inventor).

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Peter WIMMER (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 9898

PCT REQUEST

LEA35361-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.04.2002 02:22:40 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/ROH01 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	LEA35361-WO
I	Title of invention	NOVEL HETEROCYCLES 3
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Address:	D-51368 Leverkusen Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	0214/30 71166
II-9	Facsimile No.	0214/30 53482
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ALONSO-ALIJA, Cristina
III-1-5	Address:	August-Macke-Weg 3 D-42781 Haan Germany
III-1-6	State of nationality	ES
III-1-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

LEA35361-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.04.2002 02:22:40 PM

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	GIELEN, Heike
III-2-5	Address:	Am Kettnersbusch 3 D-51379 Leverkusen Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HENDRIX, Martin
III-3-5	Address:	Im Geroden 5 D-51519 Odenthal Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	NIEWÖHNER, Ulrich
III-4-5	Address:	Gartenstr. 3 D-42929 Wermelskirchen Germany
III-4-6	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	SCHAUS, Dagmar
III-5-5	Address:	Mittelstr. 36 D-42697 Solingen Germany
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

LEA35361-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.04.2002 02:22:40 PM

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	BISCHOFF, Hilmar
III-6-5	Address:	Am Rohm 78 D-42113 Wuppertal Germany
III-6-6	State of nationality	DE
III-6-7	State of residence	DE
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	BURKHARDT, Nils
III-7-5	Address:	~~Hügelstr. 53~~ Unterste Dillenberg 16 ~~D-40589 Düsseldorf~~ 42553 Velbert Germany
III-7-6	State of nationality	DE
III-7-7	State of residence	DE
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	GEIS, Volker
III-8-5	Address:	Peddenkamp 58 D-40883 Ratingen Germany
III-8-6	State of nationality	DE
III-8-7	State of residence	DE
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is:	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	SCHLEMMER, Karl-Heinz
III-9-5	Address:	Wildsteig 22 a D-42113 Wuppertal Germany
III-9-6	State of nationality	DE
III-9-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

LEA35361-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.04.2002 02:22:40 PM

III-10	Applicant and/or inventor	
III-10-1	This person is:	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	CUTBERT, Nigel, J.
III-10-5	Address:	2 Oak Cottages Hogshaw, Buckinghamshire MK18 3LA United Kingdom
III-10-6	State of nationality	GB
III-10-7	State of residence	GB
III-11	Applicant and/or inventor	
III-11-1	This person is:	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	FITZGERALD, Mary
III-11-5	Address:	2 Paternoster Court, Cassington Road Yarnton, Oxfordshire OX5 1QB United Kingdom
III-11-6	State of nationality	GB
III-11-7	State of residence	GB
III-12	Applicant and/or inventor	
III-12-1	This person is:	applicant and inventor
III-12-2	Applicant for	US only
III-12-4	Name (LAST, First)	STURTON, Graham
III-12-5	Address:	184 Windsor Road Bray Maidenhead, Berkshire SL6 2DW United Kingdom
III-12-6	State of nationality	GB
III-12-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Address:	D-51368 Leverkusen Germany
IV-1-3	Telephone No.	0214/30 71166
IV-1-4	Facsimile No.	0214/30 53482

PCT REQUEST

LEA35381-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.04.2002 02:22:40 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-3	National Patent (States which have become party to the PCT after the issuance of this version of EASY)	And all countries which acceded to the PCT on the date of filing.
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	01 June 2001 (01.06.2001)
VI-1-2	Number	0113344.6
VI-1-3	Country	GB

PCT REQUEST

LEA35381-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.04.2002 02:22:40 PM

VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(II)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, ALONSO-ALIJA, Cristina
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, GIELEN, Heike
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, HENDRIX, Martin
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, NIEWÖHNER, Ulrich
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, SCHAUß, Dagmar
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, BISCHOFF, Hilmar
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, BURKHARDT, Nils
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, GEIS, Volker
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, SCHLEMMER, Karl-Heinz
VIII-2-1 (IV)		an assignment from CUTHBERT, Nigel, J. to BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, dated
VIII-2-1 (IV)		an assignment from FITZGERALD, Mary to BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, dated
VIII-2-1 (IV)		an assignment from STURTON, Graham to BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, dated
VIII-2-1 (IX)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

8/8

PCT REQUEST

LEA35381-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.04.2002 02:22:40 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	8	-
IX-2	Description	62	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	74	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-13	Priorly document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	ppa. Petrovicki i. V. Dr. Breitenstein	
X-1-1	Name	BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT	

ppa. Dr. Wolfgang Petrovicki i. V. Dr. Tilman Breitenstein
FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 02/05436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K
--

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI, Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 840 537 A (GARSDIE S ET AL) 8 October 1974 (1974-10-08) column 1, line 1-45; claim 1	1-10
A	EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 18 April 2001 (2001-04-18) page 1, line 1-12; claim 1	1-10
A	US 4 278 673 A (HARTLEY DAVID ET AL) 14 July 1981 (1981-07-14) cited in the application column 1, line 1-22; claim 1	1-10
A	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application claim 1	1-10
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 29. August 2002	Date of mailing of the international search report 04/09/2002
Name and mailing address of the ISA. European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/05436

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3840537	A	08-10-1974	GB 1400999 A	16-07-1975
			AT 321923 B	25-04-1975
			AU 472127 B	20-05-1976
			AU 4819172 A	16-05-1974
			BE 791025 A1	07-05-1973
			CA 990292 A1	01-06-1976
			CH 594671 A5	13-01-1978
			DE 2255172 A1	24-05-1973
			DK 138691 B	16-10-1978
			ES 408736 A1	01-03-1976
			FR 2160407 A1	29-06-1973
			IE 37046 B1	27-04-1977
			IL 40686 A	31-12-1975
			JP 1059812 C	25-08-1981
			JP 48057993 A	14-08-1973
			JP 56003873 B	27-01-1981
			NL 7215646 A	22-05-1973
			PH 9669 A	10-02-1976
			SE 402915 B	24-07-1978
			ZA 7207532 A	25-07-1973
EP 1092719	A	18-04-2001	BR 0004779 A	29-05-2001
			EP 1092719 A2	18-04-2001
			JP 2001151778 A	05-06-2001
US 4278673	A	14-07-1981	GB 1584461 A	11-02-1981
			AT 363952 B	10-09-1981
			AT 196378 A	15-02-1981
			AU 516179 B2	21-05-1981
			AU 3431478 A	27-09-1979
			BE 865125 A1	21-09-1978
			DE 2811780 A1	28-09-1978
			DK 109578 A	26-09-1978
			ES 468119 A1	01-09-1979
			FI 780828 A	26-09-1978
			FR 2384773 A1	20-10-1978
			IE 46653 B1	10-08-1983
			IT 1105177 B	28-10-1985
			JP 53119891 A	19-10-1978
			NL 7803195 A	27-09-1978
			NZ 186699 A	19-12-1980
			SE 7803195 A	26-09-1978
			ZA 7801458 A	25-04-1979
WO 9924433	A	20-05-1999	DE 19750085 A1	20-05-1999
			DE 19812462 A1	30-09-1999
			DE 19840289 A1	09-03-2000
			AT 213246 T	15-02-2002
			AU 738675 B2	20-09-2001
			AU 1558799 A	31-05-1999
			BG 104406 A	31-08-2001
			BR 9812785 A	10-10-2000
			CA 2309332 A1	20-05-1999
			CN 1278822 T	03-01-2001
			DE 19881732 C1	31-01-2002
			DE 19881732 D2	24-08-2000
			DE 59803108 D1	21-03-2002
			DK 1049695 T3	13-05-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 02/05436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NO 9924433	A	DK 200000766 A	09-05-2000
		EE 200000291 A	15-06-2001
		WO 9924433 A1	20-05-1999
		EP 1174431 A2	23-01-2002
		EP 1049695 A1	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A , B	23-08-2000
		HR 20000292 A1	30-04-2001
		HU 0100394 A2	28-09-2001
		JP 2001522851 T	20-11-2001
		LU 90561 A1	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		NO 20021714 A	11-05-2000
		NZ 504436 A	31-08-2001
		PL 340400 A1	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		SI 1049695 T1	30-06-2002
		SK 7092000 A3	12-03-2001
		TR 200001338 T2	21-08-2000
		US 6362178 B1	26-03-2002
		ZA 9810297 A	20-05-1999
WO 9967244	A	29-12-1999	
		DE 19827640 A1	23-12-1999
		AU 4608099 A	10-01-2000
		WO 9967244 A1	29-12-1999
		EP 1090003 A1	11-04-2001
		JP 2002518500 T	25-06-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/05436

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 67244 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application claim 1 -----	1-10

WO 02/098879

PCT/EP02/05436

- 1 -

DERIVADOS DE IMIDAZOTRIACINONAS Y SU USO CONTRA PROCESOS INFLAMATORIOS Y/O ENFERMEDADES INMUNITARIAS

La invención se refiere a 7-(4-*terc* butil-ciclohexil)-imidazotriazinonas, procedimientos
5 para su preparación y a su uso en medicamentos, especialmente para el tratamiento y/o
profilaxis de procesos inflamatorios, especialmente para el tratamiento y/o profilaxis de
procesos inflamatorios y/o enfermedades inmunitarias.

Las fosfodiesterasas son una familia de enzimas responsable del metabolismo de los
10 segundos mensajeros intracelulares cAMP (abreviadamente en inglés
adenosinmonofosfato cíclico) y cGMP (abreviadamente en inglés guanosinmonofosfato
cíclico). El PDE 4, como un PDE específico de cAMP, cataliza la conversión de cAMP
en AMP y es la isoforma principal, si no la única, de las enzimas fosfodiesterasa
presentes en tipos de células inflamatorias e inmunes. La inhibición de esta enzima
15 conduce a la acumulación de cAMP, lo cual conduce, en estas células, a la inhibición de
una variedad de funciones pro-inflamatorias. La producción incontrolada de mediadores
proinflamatorios puede conducir a inflamación aguda crónica, tejidos dañados, fallos
multiorgánicos y a la muerte. Adicionalmente, la elevación del cAMP del fagocito
conduce a la inhibición de la producción de radicales de oxígeno. Esta función celular
20 es más sensible que otras, tales como la agregación o la liberación de enzimas.

Se reconoce ahora que tanto el asma como la COPD (abreviatura en inglés de la
enfermedad pulmonar obstructiva crónica) son enfermedades crónicas de inflamación
del pulmón. En el caso del asma la célula infiltrada predominante es el eosinófilo. La
25 subsiguiente liberación de radicales superóxido de igual modo que proteínas catiónicas

- 2 -

dañinas a partir de esas células infiltradas se cree que juega un papel en el avance de la enfermedad y en el desarrollo de la hiperreactividad de las vías respiratorias.

En contraste, en la COPD el neutrófilo es el tipo celular inflamatorio hallado en los
5 pulmones de los pacientes. Se cree que la acción de mediadores y proteasas liberadas en el ambiente del pulmón da como resultado la obstrucción irreversible de las vías respiratorias que se ve en la COPD. En particular la acción de las proteasas en la degradación de la matriz del pulmón da como resultado menos alveolos y es probable que sea la causa principal del declive acelerado de la función pulmonar a largo plazo en
10 esta enfermedad.

Se espera que el tratamiento con un inhibidor de PDE 4 reduzca la carga de células inflamatorias en el pulmón en ambas enfermedades [M.S. Barnette, "PDE 4 inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease", en: Progress in Drug Research,
15 Birkhäuser Verlag, Basel, 1999, pp. 193-229; H.J. Dyke and J.G. Montana, "The therapeutic potential of PDE 4 inhibitors", Exp. Opin. Invest. Drugs 8, 1301-1325 (1999)].

Aunque los inhibidores de PDE 4 también producen efectos secundarios como vómito,
20 se ha mostrado que esos efectos secundarios correlacionan con la afinidad a un sitio de unión de alta afinidad para rolipram, y que la émesis se reduce en los compuestos con una afinidad reducida a ese sitio de unión (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 120-125).

Los documentos WO 99/24433 y WO 99/67244 describen 2-fenil-imidotriacinas
25 como intermedios sintéticos para la síntesis de 2-(aminosulfonil-fenil)-

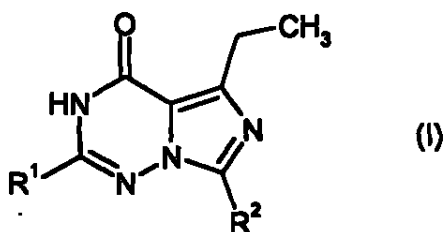
- 3 -

imidazotriacinonas como inhibidores de fosfodiesterasas metabolizadoras de cGMP.

El documento US-A-4.278.673 describe 2-aril-imidazotriacinonas con actividad inhibidora de cAMP fosfodiesterasas para el tratamiento de por ejemplo el asma.

5

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I)



10 en la cual

R¹ significa arilo(C₆-C₁₀), el cual está opcionalmente sustituido por restos idénticos o diferentes seleccionados del grupo que está constituido por halógenos, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, ciano, nitro y trifluorometoxi, o

15

significa alquilo-(C₁-C₈), el cual está opcionalmente sustituido por un carbociclilo de 3 a 10 miembros, o

significa un carbociclilo de 3 a 10 miembros, el cual está opcionalmente sustituido por restos alquilo(C₁-C₄) idénticos o diferentes,

20

- 4 -

y

R^2 significa 4-*terc*-butilo-ciclohex-1-ilo,

- 5 Otra realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I), en la cual

R^1 significa naftilo, o

- 10 significa fenilo, el cual se sustituye opcionalmente por átomos de halógeno idénticos o diferentes

y

- 15 R^2 tiene el significado indicado anteriormente en este documento.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en la cual R^1 tiene el significado indicado anteriormente en este documento, y R^2 significa *cis*-4-*terc*-butilo-ciclohex-1-ilo.

20

Los compuestos de acuerdo con esta invención pueden estar presentes también en la forma de sus sales, hidratos y/o solvatos.

- En general, pueden mencionarse aquí las sales con bases o ácidos orgánicos o
25 inorgánicos.

- 5 -

En el contexto de la presente invención se prefieren las sales fisiológicamente aceptables.

- 5 Las sales fisiológicamente aceptables también pueden ser sales de los compuestos de acuerdo con esta invención con ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales preferidas son aquellas con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o sales con ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, 10 ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluensulfónico o ácido naftalenodisulfónico. Las sales de piridinio preferidas son sales en combinación con halógenos.

- Los compuestos de acuerdo con esta invención puede existir en formas estereoisómeras, 15 las cuales o bien se comportan como una imagen y su imagen especular (enantiómeros), o bien no se comportan como una imagen y su imagen especular (diestereoisómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros como a los racematos, de igual modo que al diestereoisómero puro y a las mezclas de los mismos. Los racematos, como los diestereoisómeros, pueden separarse en sus constituyentes estereoisoméricamente 20 unitarios de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los compuestos de la formula general (I), donde R^1 significa 1-naftilo o 3-halofenilo, son especialmente preferidos.

- 25 Los hidratos de los compuestos de la invención son composiciones estequiométricas de

- 6 -

los compuestos de la invención con agua, tales como por ejemplo hemi-, mono-, o dihidratos.

Los solvatos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con disolventes.

Alquilo(C₁-C₈), y alquilo(C₁-C₄) representan en general restos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 ó 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Los restos alquilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados, es decir, contienen uno o más enlaces 10 dobles o triples. Se prefieren los restos saturados de alquilo. Los siguientes restos alquilo se mencionan como ejemplo: metilo, etilo, N-propilo, isopropilo, alilo, propargilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo,

Arilo(C₆-C₁₀) representa en general un resto aromático con de 6 a 10 átomos de carbono. 15 Se prefieren fenilo y naftilo.

Carbociclilo de 3 a 10 miembros representa en general un resto carbocíclico, mono o policíclico, con 3 a 10 átomos en anillo. Se prefiere un carbociclilo con 3 a 8 miembros. Se prefieren los restos de carbociclilo mono y bicíclicos. Los restos carbociclilo 20 monocíclicos son especialmente preferidos. Los restos carbociclilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Se prefieren los restos carbociclilo saturados. Los restos cicloalquilo(C₃-C₁₀) y cicloalquilo(C₄-C₇) son especialmente preferidos. Los siguientes restos carbociclilo se mencionan a modo de ejemplos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norborn-1-ilo, norborn-2-ilo, 25 norborn-7-ilo, norborn-2-en-7-ilo, ciclooctilo, cubilo, ciclonoilo, ciclodecilo,

- 7 -

decalinilo, adamant-1-ilo, adamant-2-ilo.

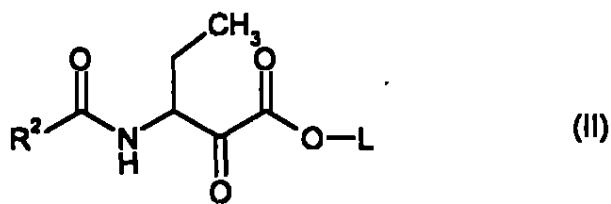
Halógeno representa en general flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo. Especialmente preferidos son el flúor y el cloro.

5

A menos que se especifique otra cosa, cuando los grupos en los compuestos de la invención están opcionalmente sustituidos, se prefiere generalmente la sustitución por hasta tres restos idénticos o diferentes.

10 Además, la invención proporciona un procedimiento ~~para~~ preparar los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque

compuestos de la formula general (II)



15

en la cual

R^2 es como se definió anteriormente en este documento

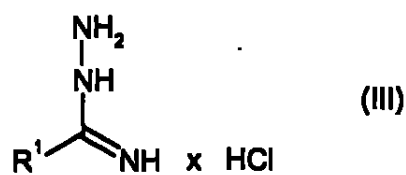
20 y

L representa un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 4 átomos de

- 8 -

carbono,

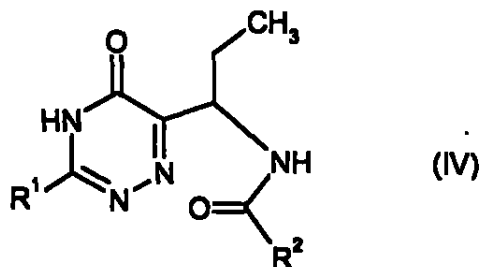
se condensan con compuestos de la formula general (III)



en la cual

R^1 es como se definió anteriormente en este documento,

10 preferiblemente usando etanol como disolvente, para obtener los compuestos de fórmula general (IV),



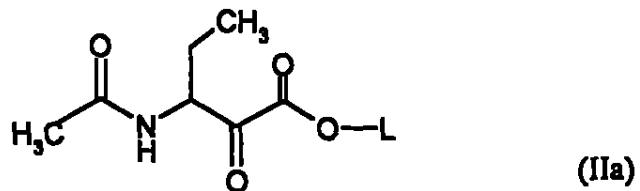
15 en la cual R^1 y R^2 son como se definió anteriormente en este documento,

los cuales pueden opcionalmente hacerse reaccionar, tras aislarse, con un agente deshidratante, preferiblemente oxitricloruro de fósforo, para producir los compuestos de la fórmula general (I).

- 9 -

Los compuestos de la formula general (IV) pueden prepararse alternativamente mediante

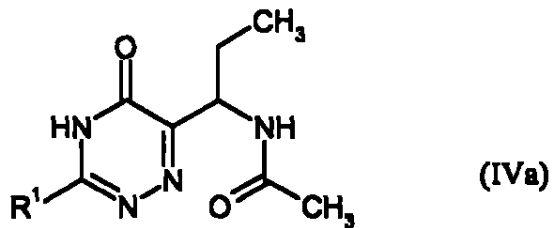
- 5 [A] condensación de los compuestos de la fórmula general (IIa),



en la cual

- 10 L es como se definió anteriormente en este documento,

con compuestos de la formula general (III) a compuestos de la formula general (IVa),



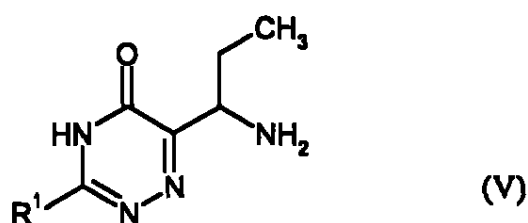
- 15 en la cual

R¹ es como se definió anteriormente en este documento,

usando preferiblemente etanol como disolvente,

- 10 -

[B] seguido por hidrólisis de los compuestos de la formula general (IVa) a compuestos de la fórmula general (V),



5

en la cual

R¹ es como se definió anteriormente en este documento,

10 [C] y finalmente mediante condensación de los compuestos de la fórmula general (V) con compuestos de la fórmula general (VI),



en la cual

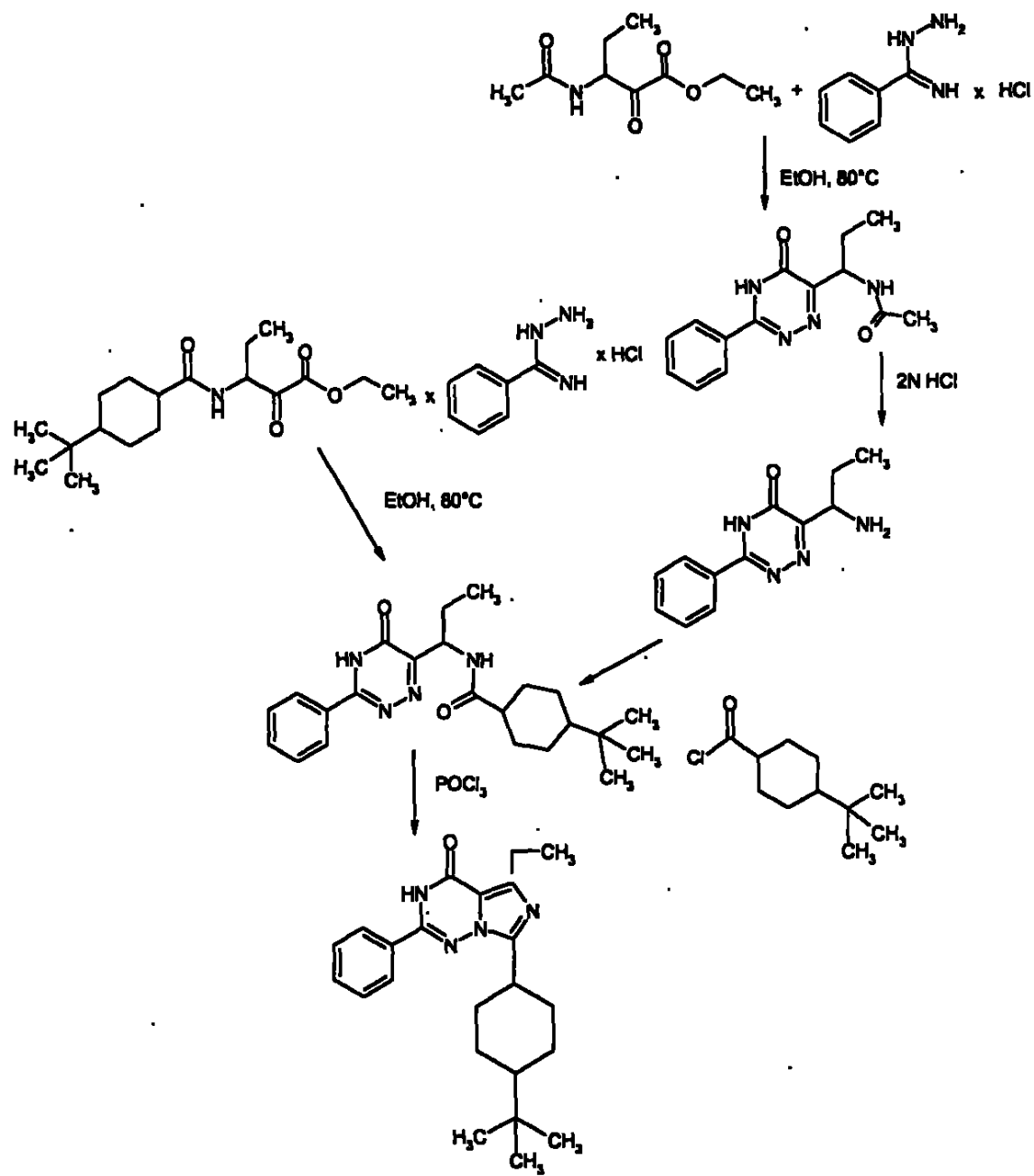
15

R² es como se definió anteriormente en este documento

T representa un grupo saliente, preferiblemente cloro.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse usando el siguiente

esquema como ejemplo:



5 Los disolventes que son adecuados para las etapas individuales son los disolventes

orgánicos de costumbre, que no se alteran bajo las condiciones de reacción. Estos incluyen preferiblemente éteres, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetileno o
5 clorobenceno, o acetato de etilo, dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, acetonitrilo, acetona, dimetoxietano o piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente en este documento. Se le da una preferencia particular al etanol para la reacción $\text{II/IIa} + \text{III} \rightarrow \text{IV/IVa}$ y dicloroetano para la ciclación $\text{IV} \rightarrow \text{I}$.

10

La temperatura de reacción puede generalmente variarse dentro de un intervalo relativamente amplio. En general, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de -20°C a 200°C , preferiblemente de 0°C a 100°C .

15 Los pasos del procedimiento de acuerdo con la invención se llevan a cabo generalmente a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible operar bajo presión superatmosférica o bajo presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 0,5 a 5 bar).

Los compuestos de la fórmula general (IVa) se hidrolizan preferentemente a
20 compuestos de la fórmula (V) bajo condiciones ácidas como por ejemplo en ácido clorhídrico 2N a reflujo.

Los compuestos de la fórmula general (V) se condensan con los compuestos de la fórmula general (VI) a compuestos de la fórmula general (IV) en disolventes inertes, en
25 presencia de una base si ello es apropiado.

- 13 -

Los disolventes inertes adecuados son los disolventes orgánicos de costumbre que no se alteren bajo las condiciones de reacción. Éstos incluyen preferiblemente éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter glicol, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno, o acetato de etilo, dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, acetonitrilo, acetona, dimetoxietano o piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente en este documento.

Las bases adecuadas son generalmente hidruros de metales alcalinos o alcóxidos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio, o aminas cíclicas, tales como, por ejemplo, piperidina, piridina, diemilaminopiridina o alquilaminas (C₁-C₄), tales como, por ejemplo, trietilamina. Se da preferencia a trietilamina, piridina y/o diemilaminopiridina.

La base se emplea generalmente en una cantidad de 1 mol hasta 4 moles, preferiblemente desde 1,2 moles a 3 moles, basada en cada caso en 1 mol del compuesto de la fórmula (V).

La temperatura de reacción puede variarse generalmente dentro de un intervalo relativamente amplio. En general, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de -20°C hasta 200°C, preferiblemente de 0°C hasta 100°C.

Algunos de los compuestos de la fórmula general (II) se conocen, o son novedosos y entonces pueden prepararse mediante

la conversión de compuestos de la fórmula general (VI)

5



en la cual

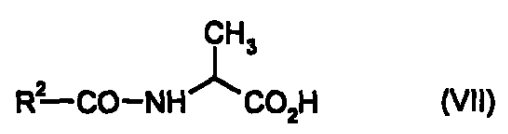
R^2 es como se definió anteriormente en este documento

10

y

T representa un halógeno, preferiblemente cloro,

15 inicialmente mediante reacción con ácido α -aminobutírico en disolventes inertes, en presencia de una base y de cloruro de trimetilsililo si es apropiado, en los compuestos de la fórmula general (VII),



20 en la cual

R^2 es como se definió anteriormente en este documento,

- 15 -

y finalmente haciéndolos reaccionar con el compuesto de la fórmula (VIII)



en la cual

5

L es como se definió anteriormente en este documento,

en disolventes inertes, si es apropiado en presencia de una base.

10 Los compuestos de la formula general (IIa) pueden prepararse análogamente.

Los disolventes adecuados para las etapas individuales del procedimiento son los disolventes orgánicos los cuales no cambian bajo las condiciones de reacción. Estos incluyen preferiblemente éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, dimetiléter glicol, o hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno, o acetato de etilo, dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, acetonitrilo, acetona, dimetoxietano o piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente en este documento. Se le da una preferencia particular al diclorometano para la primera etapa, y a una mezcla de tetrahydrofurano y piridina para la segunda etapa.

15

20

- 16 -

Las bases adecuadas son generalmente hidruros de metales alcalinos o alcóxidos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio, o aminas cíclicas, tales como, por ejemplo, piperidina, piridina, dimetilaminopiridina o alquilaminas (C₁-C₄), tales como, por ejemplo, trietilamina. Se da la preferencia a
5 trietilamina, piridina y/o dimetilaminopiridina.

La base se emplea generalmente en una cantidad de 1 hasta 4 moles, preferiblemente de 1,2 a 3 moles, basada en cada caso en un mol del compuesto de fórmula (V).

- 10 La temperatura de reacción puede variarse dentro de un intervalo relativamente amplio. En general, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de -20°C hasta 200°C, preferiblemente de 0°C hasta 100°C.

Los compuestos de la formula general (VI) y (VIII) se conocen *per se*, o pueden
15 prepararse mediante los procedimientos de costumbre.

Los compuestos de la formula general (III) se conocen; o pueden prepararse mediante
reacción de los compuestos de la fórmula general (IX)

20



en la cual

R¹ es como se definió anteriormente en este documento, y

25

Y representa un grupo ciano, carboxilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo,

con cloruro de amonio en tolueno y en la presencia de trimetilaluminio en hexano a una temperatura que oscila desde -20°C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a
5 0°C y presión atmosférica, y haciendo reaccionar la amidina resultante, si es apropiado *in situ*, con hidrato de hidracina.

Los compuestos de la formula general (IX) se conocen *per se*, o pueden prepararse mediante los procedimientos de costumbre.

10

Los compuestos de la formula general (I) inhiben el PDE 4 residente en las membranas de los neutrófilos humanos y presentan un perfil de unión especialmente favorable frente al el sitio de alta afinidad de PDE 4, responsabilizándose a dicha unión de efectos secundarios como émesis. Una consecuencia funcional medida de esta inhibición fue la
15 inhibición de la producción de anión superóxido mediante los neutrófilos humanos estimulados.

Los compuestos de la formula general (I) pueden, por lo tanto, emplearse en medicamentos para el tratamiento de procesos inflamatorios, especialmente procesos
20 inflamatorios agudos y crónicos y/o enfermedades inmunitarias.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados preferiblemente para el tratamiento y prevención de los procesos inflamatorios, es decir, procesos inflamatorios agudos y crónicos, y/o enfermedades inmunitarias, tales como enfisema, alveolitis,
25 choque pulmonar, toda clase de enfermedades obstructivas pulmonares crónicas

- 18 -

(COPD), síndrome del distrés respiratorio del adulto (abreviadamente en inglés ARDS), asma, bronquitis, fibrosis quística, granuloma eosinófilo, aterosclerosis, artrosis, inflamación del tracto gastrointestinal, miocarditis, enfermedades de resorción del hueso, daños por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso
5 sistémico, diabetes mellitus de tipo I, psoriasis, nefritis anafiláctica púrpura, glomerulonefritis crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, otras enfermedades proliferativas de la piel benignas y malignas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, reestenosis arterial, sepsis y choque séptico, síndrome de choque tóxico, reacción del sistema inmunitario del hospedador contra
10 trasplantes, rechazo de alotrasplantes, tratamiento de degeneración crónica de tejidos mediada por citocinas, artritis reumatoide, artritis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, insuficiencia coronaria, mialgias, esclerosis múltiple, malaria, SIDA, caquexia, prevención del crecimiento tumoral y la invasión de tejido, leucemia, depresión, deterioro de la memoria y apoplejía aguda. Los compuestos de acuerdo con
15 la invención son adecuados de forma adicional para reducir el daño del tejido infartado después de su reoxigenación.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden usarse como compuestos activos componentes para la producción de medicamentos. Por este motivo,
20 pueden convertirse en las formulaciones de costumbre tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, aerosoles, píldoras, gránulos, jarabes, emulsiones, suspensiones y disoluciones de manera conocida usando disolventes o excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados. Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención se usan aquí en una cantidad tal que su concentración en la
25 mezcla total es de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 90% en peso, la

- 19 -

concentración, entre otras cosas, depende de la indicación correspondiente del medicamento.

Las formulaciones mencionadas anteriormente en este documento se producen, por ejemplo, mediante el corte de los compuestos activos con disolventes y/o excipientes que tengan las propiedades expuestas anteriormente en este documento, donde, si es apropiado, tienen que añadirse adicionalmente dispersantes o emulsionantes, y, en el caso de que el agua actúe como disolvente, alternativamente un disolvente orgánico.

10 La administración se lleva a cabo de una forma habitual, preferiblemente oralmente, transdérmicamente, o parenteralmente, por ejemplo perlingualmente, bucalmente, intravenosamente, nasalmente, rectalmente o inhalatoriamente.

Para el uso humano, en el caso de la administración oral, se recomienda administrar dosis de 0,001 a 50mg/kg, preferiblemente de 0,01 mg/kg - 20 mg/kg. En el caso de la administración parenteral, tal como, por ejemplo, intravenosamente o vía membranas mucosas nasalmente, bucalmente o inhalatoriamente, es recomendable usar dosis de 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg.

20 A pesar de ello, si es apropiado, puede ser necesario salirse de las cantidades mencionadas anteriormente en este documento, dependiendo concretamente del peso del cuerpo o del tipo de vía de administración, de la respuesta individual al medicamento, la forma de su formulación y el tiempo o intervalo según el cual tiene lugar la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente manejar menos de la cantidad
25 mínima mencionada anteriormente en este documento, aunque en otros casos el límite

superior mencionado puede excederse. En el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, puede ser recomendable dividir estas en varias dosis individuales en el curso del día.

5 Descripciones de pruebas

1. Preparación de PMN humanos

10 Los PMN (abreviatura en ingles de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos) humanos se purifican fácilmente a partir de sangre periférica. La fosfodiesterasa en estas células se localiza predominantemente en la fracción membranosa. La potencia inhibitoria de los compuestos contra esta preparación correlaciona bien con la actividad antiinflamatoria tal como se mide mediante la inhibición de la producción de superóxido.

15

La sangre se tomó de sujetos sanos por punción venosa y los neutrófilos se purificaron por sedimentación de dextrano y centrifugación por gradiente de densidad en Ficoll Histopaque y se resuspendieron en el medio tamponado.

20 2. Ensayo de la fosfodiesterasa de PMN humanos

25 Esto se llevó a cabo como una fracción particular de los PMN humanos esencialmente como se describe por Souness y Scott [Biochem. J. 291, 389-395 (1993)]. Las fracciones particulares se trataron con vanadato de sodio/glutation como se describe por los autores para expresar el sitio discreto estereoespecífico

de la enzima fosfodiesterasa. El inhibidor prototípico de PDE 4, rolipram, tiene un valor de CI_{50} en el intervalo 450 nM-1500 nM, definiendo así esta preparación como la llamada forma de "baja afinidad" [L]. Los ejemplos de la preparación tenían unos valores de CI_{50} dentro del intervalo de 0,1 nM – 10.000 nM.

5

3. Inhibición de la producción estimulada por FMLP de radicales aniones superóxido

10

Los neutrófilos ($2,5 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$) se mezclaron con citocromo C (1,2 mg/ml) en los pocillos de una placa de microtitulación. Los compuestos de acuerdo con la invención se añadieron en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de compuesto osciló desde 2,5 nM a 10 μM , la concentración de DMSO fue de 0,1% v/v en todos los pocillos. Después de la adición de citocalasina ($5 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$) la placa se incubó durante 5 minutos a 37°C. Los neutrófilos se estimularon después mediante la adición de $4 \times 10^{-8} \text{ M}$ FMLP (N-Formil-Met-Leu-Phe) y la generación de superóxido medida como reducción por superóxido dismutasa inhibible de citocromo C mediante control de la DO_{550} en un espectrofotómetro de microtitulación de placa Thermomax. Las tasas iniciales se calcularon usando un programa Softmax de cálculo de la cinética. Los pocillos en blanco contenían 200 unidades de superóxido dismutasa.

15

20

La inhibición de la producción de superóxido se calculó como sigue:

- 22 -

$$\frac{[1-(R_x - R_b)]}{(R_o - R_b)} \times 100$$

Rx = tasa del pocillo que contiene el compuesto de acuerdo con la invención

Ro = tasa en el pocillo control

5 Rb = tasa en el pocillo en blanco que contiene la superóxido dismutasa

Los ejemplos de la preparación tienen valores CI₅₀ en el intervalo de 0,1 nM – 10.000 nM.

- 10 4. Ensayo de unión al sitio de unión al rolipram (sitio de alta afinidad por PDE 4; "forma H-PDE 4") en membranas de cerebro de rata.

La actividad de los compuestos en el sitio de alta afinidad por PDE 4 ("forma H-PDE 4") se mide fácilmente mediante la determinación de su potencia para el desplazamiento de rolipram-[³H] de su sitio de unión en membranas de cerebro de rata. La actividad en este sitio se cree que es una medida del potencial de los efectos secundarios (por ejemplo, estimulación de la secreción ácida del estómago, náusea y émesis).

20 El ensayo del sitio de union a rolipram se llevó a cabo esencialmente como se describe por Schneider *et al.* [Eur. J. Pharmacol. 127, 105-115 (1986)].

5. El flujo de neutrófilos dentro del pulmón de rata inducido por lipopolisacárido

- 23 -

(abreviadamente LPS).

5 La administración intranasal de LPS en ratas causa un flujo marcado de neutrófilos en los pulmones medible por análisis histológico o bioquímico del fluido de lavado broncoalveolar 24 horas después (contenido de mieloperoxidasa del sedimento celular). Las ratas se trataron con el compuesto prueba o vehículo administrado por vía oral 1 hora antes y 6 horas después de la administración de LPS intranasal. 24 horas más tarde, los animales se sacrificaron y sus pulmones se lavaron con PBS (abreviatura en inglés de tampón salino fosfato). Los
10 neutrófilos y los números de células totales se analizaron.

6. Potencial emético en el tití

15 El compuesto vehículo o prueba se administró por vía oral a titíes conscientes. Los animales se observaron para ver vómitos o comportamiento anormal durante una hora después de la dosis. En algunos experimentos, si no se ven respuestas adversas, un grupo separado de animales se examinó a una dosis $\frac{1}{2}$ log más alta hasta que se observó émesis o comportamiento anormal. La dosis más alta a la cual no ocurrieron episodios de comportamiento anormal o eméticos se registró
20 como la NOEL.

Materiales y Métodos

LC-EM procedimiento A:

5	Parámetros de LC	solución A acetonitrilo			
		solución B 0,3 g HCl al 30%/l agua			
		columna calentada a 50°C;			
		columna symmetry C18 2,1 x 150 mm			
10	gradiente :	tiempo [min]	%A	%B	flujo [ml/min]
		0	10	90	0.9
		3	90	10	1.2
		6	90	10	1.2

LC-EM procedimiento B:

15	Parámetros de LC	solución A acetonitrilo / ácido fórmico al 0,1%			
		solución B agua / 0,1% ácido fórmico al 0,1%			
		columna calentada a 40°C;			
		columna symmetry C18 2,1 x 50 mm			
20	gradiente :	tiempo [min]	%A	%B	flujo [ml/min]
		0	10	90	0.5
		4	90	10	0.5
		6	90	10	0.5
		6,1	10	90	1.0
		7,5	10	90	0.5

GC-EM procedimiento A:

25	Columna:	HP-5 30 m x 320 µm x 0,25 µm.
	Gas vehículo:	Helio

- 25 -

Modo: flujo constante, flujo inicial: 1,5 ml/min
 Pendiente de
 calefacción: temperatura inicial: 60°C
 tiempo inicial: 1 minuto
 5 velocidad: 14°C/min hasta 300°C, después 300°C durante
 2 minutos

A no ser que se especifique otra cosa, se aplicaron las siguientes condiciones
 cromatográficas: la cromatografía se llevó a cabo en gel de sílice Si 60; para la
 10 cromatografía ultrarrápida, se siguieron las condiciones usuales descritas por Still, *J.*
Org. Chem. **43**, 2923 (1978); se usaron como eluyentes mezclas de diclorometano y
 metanol o ciclohexano y acetato de etilo. A no ser que se especifique otra cosa, las
 reacciones se ejecutaron bajo una atmósfera de argón y bajo condiciones anhidras.

15 Abreviaturas:

HPLC = cromatografía líquida de alta eficacia
 EM = espectroscopía de masas
 20 RMN = espectroscopía de resonancia magnética nuclear
 LC-EM = cromatografía líquida combinada con espectroscopía de masas
 25 GC-EM = cromatografía de gases combinada con espectroscopía de masas

- 26 -

MeOH = metanol

DMF = *N,N*-dimetilformamida

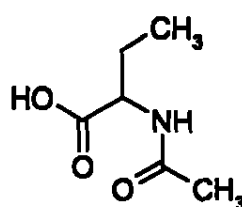
5

DMSO = dimetilsulfóxido

- 27 -

Materiales de Partida**Ejemplo 1A****Ácido 2-(acetilamino)butanoico**

5



163 g (1,58 mol) de ácido 2-aminobutanoico se disuelven en ácido acético, y se añaden
gota a gota 242 g (2,37 mol) de anhídrido acético. La mezcla se agita durante 2 horas a
10 100°C hasta que termina la reacción, entonces la disolución se evaporó por secado al
vacío. El resto sólido se suspende en acetato de etilo, se filtra y se lava con dietiléter.

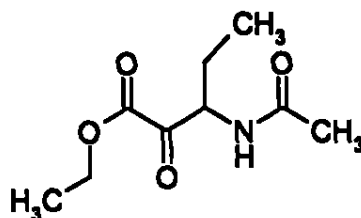
Rendimiento: 220 g (96%)

RMN-¹H (metanol-d₄): δ = 0,97 (t, 3 H), 1,65-1,93 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 4,29 (q, 1 H)
ppm.

15

Ejemplo 2A**2-oxopentanoato de 3-(acetilamino)-etilo**

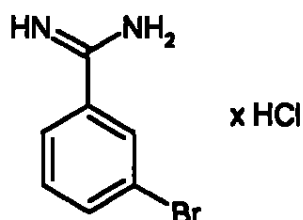
- 28 -



Se suspendieron 9,2 g (63,4 mmol) de ácido 2-(acetilamino)butanoico en 120 ml de tetrahydrofurano y se calentaron a reflujo conjuntamente con 15,0 g (190 mmol) de piridina y un poco de *N,N*-dimetilaminopiridina. Mientras que se calienta a reflujo, se añaden gota a gota 17,3 g (127 mmol) de cloro(oxo)acetato de etilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que no pudo observarse más desprendimiento de gas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió al agua helada y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica secada se sometió a evaporación por secado al vacío, se disolvió en etanol y la disolución se usó directamente para la siguiente reacción.

Ejemplo 3A

15 Clorhidrato de 3-bromobencenocarboximidamida



1,18 g (22 mmol, 2 equiv.) de cloruro de amonio se suspendieron en 40 ml de tolueno seco bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se enfrió a 0°C. 11 ml (22 mmol,

- 29 -

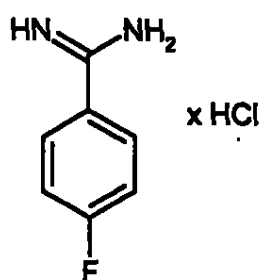
2 equiv.) de una disolución 2M de trimetilaluminio en hexano se añadieron gota a gota, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que ya no se observa más desprendimiento de gas. Después de la adición de 2,0 g (11 mmol, 1 equiv.) de 3-bromobenzonitrilo, la mezcla se agitó en un baño a 80°C de temperatura durante toda una noche. Se enfrió luego a 0°C y se añadieron 50 ml de metanol con agitación subsiguiente de 1 hora a temperatura ambiente. Después de la filtración, el sólido se lavó varias veces con metanol, la disolución se sometió a evaporación por secado al vacío y el resto se lavó con metanol.

Rendimiento: 2,02 g (78%)

10 RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 4A

15 Clorhidrato de 4-fluorobenzencarboximidamida



Análogamente al procedimiento para el ejemplo 3A, se usan 2,0 g (16,5 mmoles) de 4-fluorobenzonitrilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

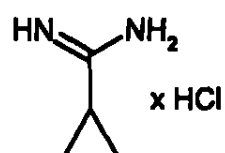
Rendimiento: 2,9 g (100%)

- 30 -

RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 7,5 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 5A

5 Clorhidrato de ciclopropanocarboximidamida



Análogamente al procedimiento para el ejemplo 3A, 671 g (100 mmol), se usan
10 ciclopropanocarbonitrilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

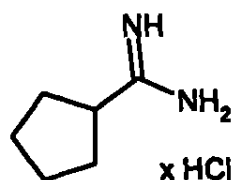
Rendimiento: 7,3 g (61%)

GC/EM (procedimiento A): tiempo de retención 3,42 min., m/z 85,1 [M+H]⁺

Ejemplo 6A

15

Clorhidrato de ciclopentanocarboximidamida



20 Análogamente al procedimiento para el ejemplo 3A, se usan 7,51 g (79,0 mmol) de

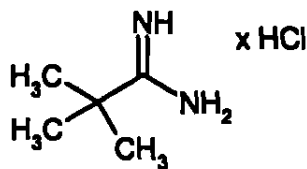
ciclopentanocarbonitrilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 3,9 g (33%)

LC-EM (procedimiento A): tiempo de retención 0,42 min., m/z 113 [M+H]⁺

5 Ejemplo 7A

Clorhidrato de 2,2-dimetilpropaneimidamida



10

Análogamente al procedimiento para el ejemplo 3A, se usan 8,31 g (100 mmol) de pivalonitrilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos. El producto crudo se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

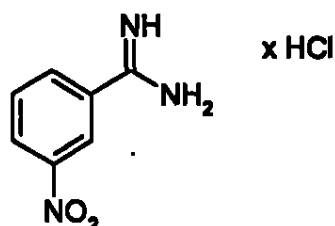
Rendimiento: 6 g de producto crudo

15

Ejemplo 8A

Clorhidrato de 3-nitrobencenocarboximidamida

- 32 -



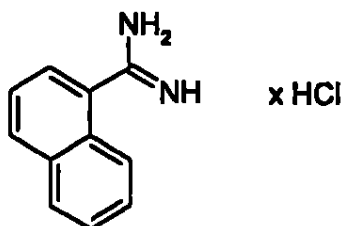
Análogamente al procedimiento para el ejemplo 3A, se usan 30,0 g (203 mmol) de 3-nitrobenzonitrilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

5 Rendimiento: 24,5 g (47%)

LC-EM (procedimiento A): tiempo de retención 0,40 min., m/z 166 [M+H]⁺

Ejemplo 9A

10 Clorhidrato de 1-naftalencarboximidamida



Se suspenden 14 g (261 mmol, 2 equiv.) de cloruro de amonio en 150 ml de tolueno seco bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se enfría a 0°C. Se añaden gota a gota

15 130 ml (260 mmol, 2 equiv.) de una disolución 2M de trimetilaluminio en hexano, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que no se observó más desprendimiento de gas. Después de la adición de 20 g (130 mmol, 1 equiv.) de 1-ciano-naftaleno, la mezcla se agita en un baño a 80°C de temperatura durante toda una noche.

- 33 -

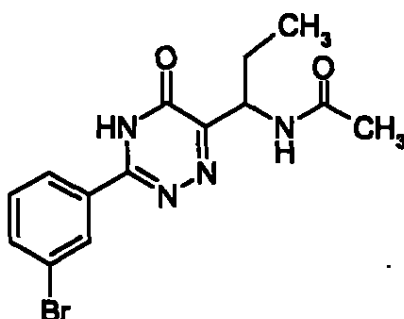
La mezcla se enfría y se vierte en una suspensión de gel de sílice en cloruro de metileno. Después de la filtración, el sólido se lava con metanol varias veces, la disolución se somete a evaporación al vacío hasta su sequedad y el resto se lava con metanol. Los filtrados combinados se almacenan y agitan en una mezcla de cloruro de metileno que
5 contiene un 10% de metanol.

Rendimiento: 9,88 g (37%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H) ppm, 9,5 (br. s, 4H) ppm.

10 Ejemplo 10A

N-{1-[3-(3-Bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]propil}acetamida



15

Se suspenden en 50 ml de etanol 2,02 gr (8,6 mmol, 1 equiv.) de clorhidrato de 3-bromobencenocarboximidamida y se añaden 1,47 g (10,2 mmol, 1,2 equiv.) de hidrato de hidracina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añaden 2,59 g (13 mmol, 1,5 equiv) del compuesto del ejemplo 2A disueltos en 10 ml de etanol. La
20 mezcla de reacción se agitó a 80°C (temperatura del baño) durante 4 horas y después a

- 34 -

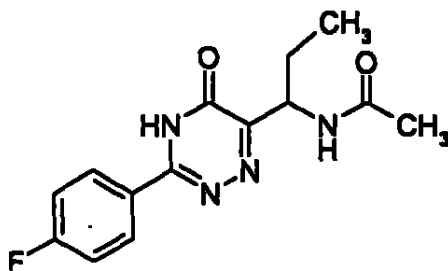
temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sometió a evaporación al vacío hasta la sequedad y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cromatografía ultrarrápida o cromatografía de columna o HPLC preparativa).

Rendimiento: 758 mg (25%)

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

Ejemplo 11A

- 10 N-{1-[3-(4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]propil}acetamida



- 15 Análogamente al procedimiento para el ejemplo 10A, se usan 2,0 g (11,4 mmol) de clorhidrato de 4-fluorobenzencarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

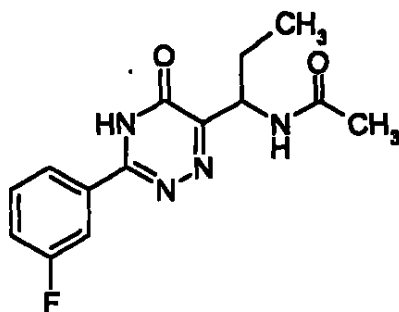
Rendimiento: 1,47 g (44%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,1 (m, 3H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

20

Ejemplo 12A

N-{1-[3-(3-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il]propil}acetamida



5

Análogamente al procedimiento para el ejemplo 10A, se usan 2,0 g (11,4 mmol) de clorhidrato de 3-fluorobencenocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 781 mg (23%)

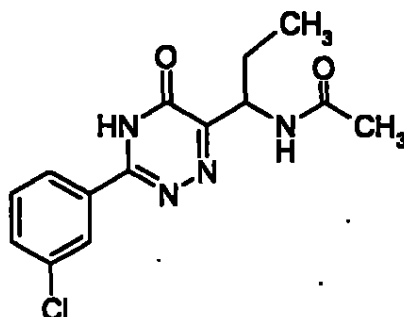
10 RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

Ejemplo 13A

15

N-{1-[3-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il]propil}acetamida

- 36 -



Análogamente al procedimiento para el ejemplo 10A, se usan 1,5 g (7,9 mmol) de clorhidrato de 3-clorobencenocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

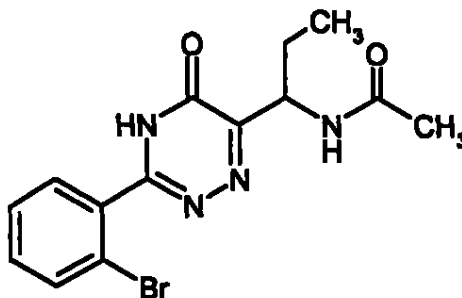
Rendimiento: 441 mg (18%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

10

Ejemplo 14A

N-{1-[3-(2-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]propil}acetamida



15

Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 1,64 g (7,0 mmol) de

- 37 -

clorhidrato de 2-bromobencenocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

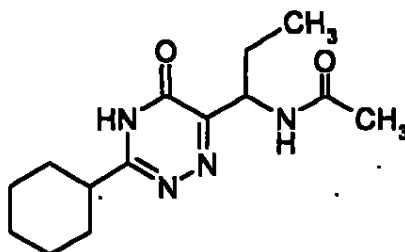
Rendimiento: 1,0 g (41%)

LC/EM (B): EM (ES⁺): 351 (M+H⁺), tiempo de retención 2,34 min.

5

Ejemplo 15A

N-[1-(3-Ciclohexil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]acetamida



10

Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 1,50 g (9,2 mmol) de clorhidrato de ciclohexanocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

15 Rendimiento: 1,17 g (46%)

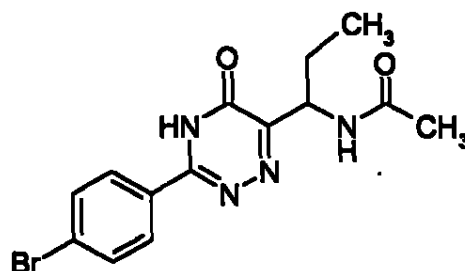
RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,2 (m, 3H), 1,5 (m, 3H), 1,8 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 13,4 (br.s, 1H) ppm.

Ejemplo 16A

20

N-{1-[3-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]propil}acetamida

- 38 -



Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 10,2 g (43,3 mmol) de
 5 clorhidrato de 4-bromobencenocarboximidamida y cantidades proporcionales de los
 , otros reactivos.

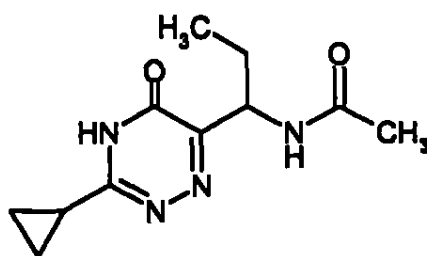
Rendimiento: 5,23 g (34%)

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,01 (t, 3 H), 1,66-1,79 (m, 1 H), 1,91-2,06 (m, 4 H,
 s at 1,99), 5,02-5,09 (m, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,93 (d, 2 H) ppm.

10

Ejemplo 17A

N-[1-(3-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)propil]acetamida



15

Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 7,30 g (60,5 mmol) de

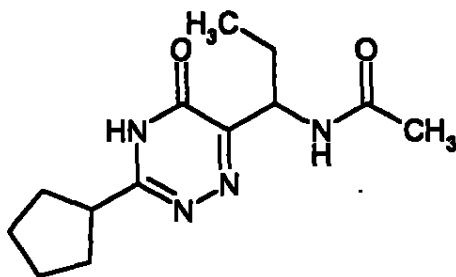
- 39 -

clorhidrato de ciclopropanocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos. El producto crudo se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 4,9 g (34%) de material crudo

5 Ejemplo 18A

N-[1-(3-ciclopentil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]acetamida



10

Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 3,50 g (23,6 mmol) de clorhidrato de ciclopentanocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros agentes.

Rendimiento: 1,7 g (27 %)

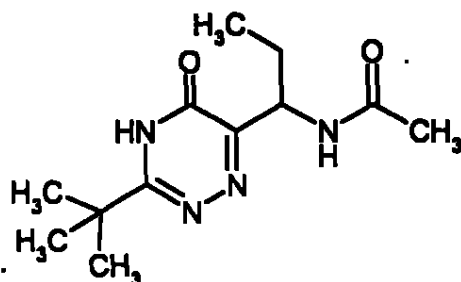
15 LC/EM (procedimiento A): tiempo de retención 1,60 min., m/z 265 [M+H]⁺

Ejemplo 19A

N-[1-(3-*terc*-butil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]acetamida

20

- 40 -



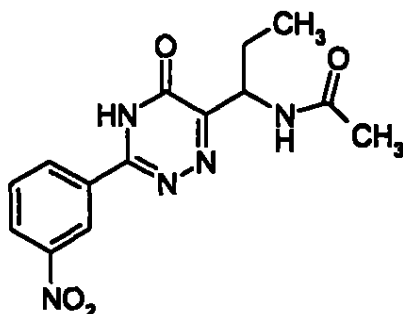
Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 6,0 g (11,0 mmol) clorhidrato de 2,2-dimetilpropaneimidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

5 Rendimiento: 1,77 g (64%)

LC/EM (procedimiento A): tiempo de retención 1,59 min., m/z 253 $[M+H]^+$

Ejemplo 20A

10 N-{1-[3-(3-nitrofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]propil}acetamida



Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 35,0 g (174 mmol)

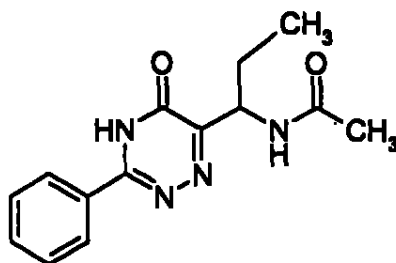
15 clorhidrato de 3-nitrobencenocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 13,6 g (25%)

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3 H), 1,83-2,08 (m, 5 H, s at 2,02), 5,09 (m, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 8,45 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,12 (s, 1 H) ppm.

5 Ejemplo 21A

N-[1-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]acetamida



10

Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 7,26 g (46,8 mmol) de clorhidrato de bencenocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

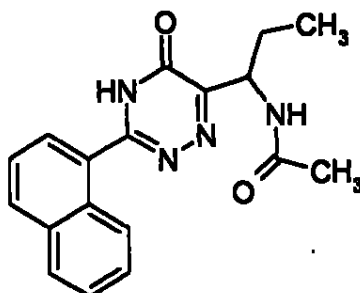
Rendimiento: 10,1 g (80%)

15 RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 8,1 (m, 3H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

Ejemplo 22A

20 N-{1-[3-(1-naftil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il]propil}acetamida

- 42 -



Se suspenden 1,0 g (4,84 mmol, 1 equiv.) de clorhidrato de 1-naftalencarboximidamida en 2 ml de DMSO y se añaden 0,29 g (5,81 mmol, 1,2 equiv.) de hidrato de hidracina.

- 5 Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se añaden 1,45 g (7,3 mmol, 1,5 equiv.) del compuesto del ejemplo 2, disueltos en 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 1 hora y después a 60°C (temperatura del baño) durante 4 horas y después a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se somete a evaporación hasta sequedad al vacío y el producto se purifica mediante
- 10 cromatografía ultrarrápida.

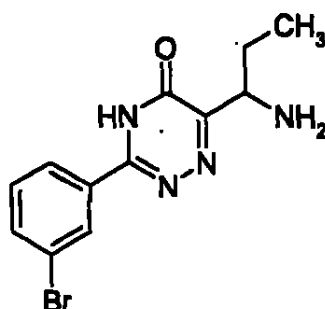
Rendimiento: 7,1 g (70%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1,0 (t, 3H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 5,0 (m, 1H), 7,5-8,2 (m, 8H), 14,0 (br. s, 1H) ppm.

15 **Ejemplo 23A**

6-(1-aminopropil)-3-(3-bromofenil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona

- 43 -



749 mg (2,13 mmol) del ejemplo 10A se calientan a reflujo en 20 ml de ácido clorhídrico 2 N durante 18 horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la
5 mezcla se neutraliza con un 10% de NaOH y, tras la adición de etanol, se evapora hasta sequedad al vacío. El resto se trata con metanol y el filtrado separado de las sales. El filtrado se somete a evaporación hasta sequedad al vacío y el producto se purifica mediante cromatografía (cromatografía ultrarrápida o cromatografía en columna o HPLC preparativa).

10 Rendimiento: 320 mg (49%)

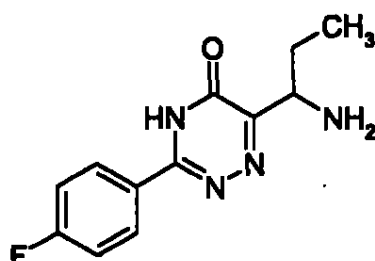
RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 4,3 (d/d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,1 (br. s, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 24A

15

6-(1-aminopropil)-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona

- 44 -



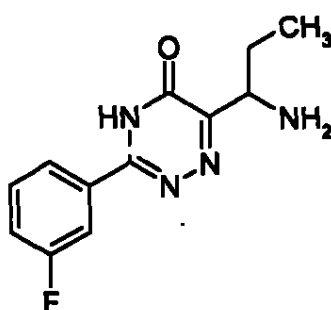
Análogamente al procedimiento para el ejemplo 23A, se usan 1,46 g (5,0 mmol) del ejemplo 11A y se usan cantidades proporcionales de los otros reactivos.

5 Rendimiento: 970 mg (78%)

LC/EM (A): EM (ESI): 249 ($M+H^+$), tiempo de retención 0,50 min.

Ejemplo 25A

10 6-(1-aminopropil)-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona



Análogamente al procedimiento para el ejemplo 23A, se usan 1,1 g (3,8 mmol) del ejemplo 12A y se usan cantidades proporcionales de los otros reactivos.

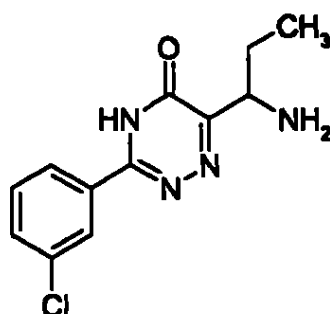
15 Rendimiento: 594 mg (63%)

- 45 -

LC/EM (A): EM (ESI): 249 ($M+H^+$), tiempo de retención 0,49 min.

Ejemplo 26A

5 **6-(1-aminopropil)-3-(3-clorofenil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona**



Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 419 mg (1,4 mmol) del
10 ejemplo 13A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

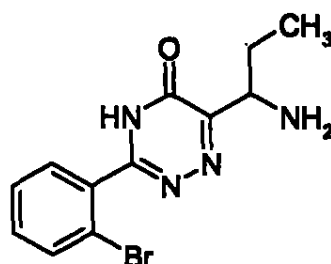
Rendimiento: 280 mg (77%)

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 4,3 (d/d, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,2 (br. m, 4H) ppm.

15 **Ejemplo 27A**

6-(1-aminopropil)-3-(2-bromofenil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona

- 46 -



Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 1,00 g (2,85 mmol) del ejemplo 14A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

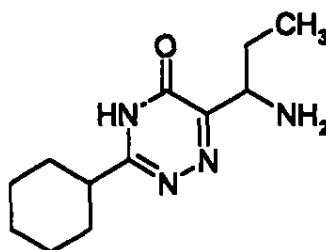
5 Rendimiento: 152 mg (17%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 4,3 (d/d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H) ppm.

Example 28A

10

6-(1-aminopropil)-3-ciclohexil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona



15 Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 1,14 g (4,10 mmol) del ejemplo 15A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 128 mg (13%)

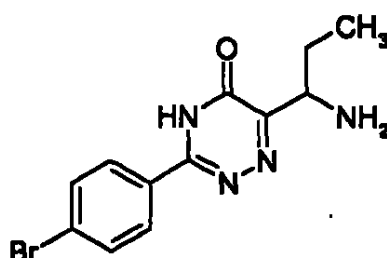
- 47 -

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 29A

5

6-(1-aminopropil)-3-(4-bromofenil)-1,2,4-triacin-5-(4H)-ona



- 10 Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 5,0 g (14,2 mmol) N-{1-[3-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il]propil}acetamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 3,4 g (77%)

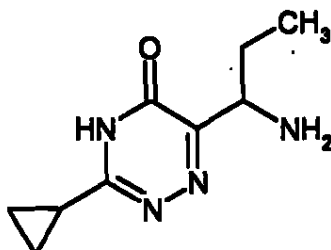
- RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,02 (t, 3 H), 1,87-2,22 (m, 5 H, s at 1,96), 4,42-4,53
15 (t, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 8,09 (d, 2 H) ppm.

Ejemplo 30A

6-(1-Aminopropil)-3-ciclopropil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona

20

- 48 -



Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 4,90 g (20,7 mmol) N-[1-(3-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]acetamida y cantidades
5 proporcionales de los otros reactivos.

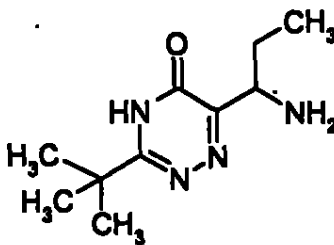
Rendimiento: 1,6 g (40%)

LC/EM (procedimiento A): tiempo de retención 0,36 min., m/z 195 $[M+H]^+$

Ejemplo 31A

10

6-(1-aminopropil)-3-*terc*-butil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona



15 Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 1,77 g (4,42 mmol) N-[1-(3-*terc*-butil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]acetamida y cantidades
proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 850 mg (91%)

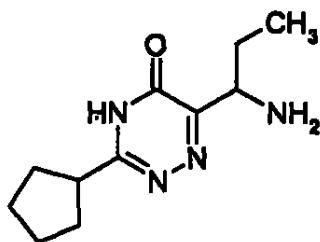
- 49 -

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 0,99 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,82-2,12 (m, 2H), 4,34 (t, 1H) ppm.

Ejemplo 32A.

5

6-(1-aminopropil)-3-ciclopentil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona



- 10 Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 1,65 g (6,24 mmol) N-[1-(3-ciclopentil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]acetamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 900 mg (65%)

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 0,99 (t, 3H), 1,64-2,11 (m, 10H), 3,03 (quin., 1H),

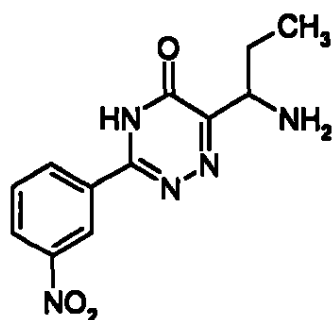
15 4.30 (t, 1H) ppm.

Ejemplo 33A

6-(1-aminopropil)-3-(3-nitrofenil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona

20

- 50 -



Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 13,5 g (42,5 mmol) N-{1-[3-(3-nitro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il]propil}acetamida y cantidades
5 proporcionales de los otros reactivos.

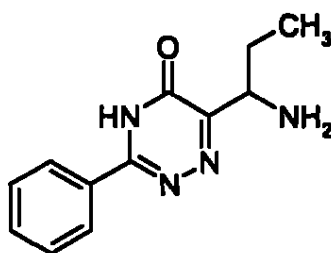
Rendimiento: 6,2 g (41%)

LC/EM (procedimiento A): tiempo de retención 0,497 min., m/z 276 $[M+H]^+$

Ejemplo 34A

10

6-(1-aminopropil)-3-fenil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona



15 Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 10,00 g (36,7 mmol) del ejemplo 21A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

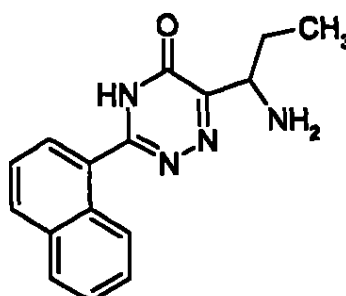
- 51 -

Rendimiento: 6,7 g (77%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (dd, 1H), 7,4 (m, 3H), 8,2 (m, 2H), 8,3 (bs, 2H) ppm.

5 Ejemplo 35A

6-(1-aminopropil)-3-(1-naftil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona



10

Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 700. mg (2,17 mmol) del ejemplo 22A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 557 mg (91%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,8-2,2 (m, 2H), 4,4 (d/d, 1H), 7,4-8,7

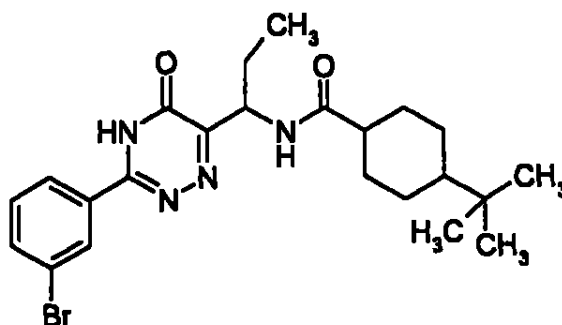
15 (m, 10H) ppm.

Ejemplo 36A

N-{1-[3-(3-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]propil}-4-*terc*-butil-

20 ciclohexanocarboxamida

- 52 -



500 mg (1,62 mmol, 1 equiv.) del ejemplo 23A se suspenden en 40 ml de diclorometano, se añaden 0,48 ml (3,44 mmol, 2 equiv.) de trietilamina y 328 mg (1,62 mmol) de cloruro de 4-*tert*-butilciclohexanocarbonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción (1-2 horas). La mezcla de reacción se añade al mismo volumen de ácido clorhídrico 1N, la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación hasta sequedad. El producto se usa sin purificación adicional o se purifica mediante cromatografía (cromatografía ultrarrápida o cromatografía en columna o HPLC preparativa).

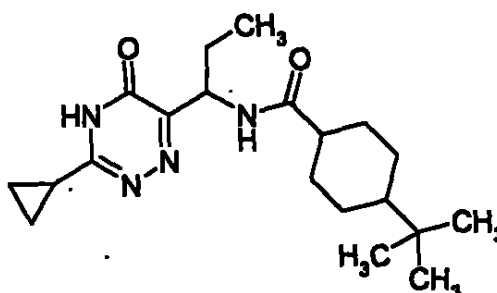
LC/EM (A): EM (ESI): 475, 477 ($M+H^+$), tiempo de retención 3,17, 3,20 min.

Ejemplo 37A

15

4-*tert*-butil-N-[1-(3-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)propil]ciclohexanocarboxamida

- 53 -



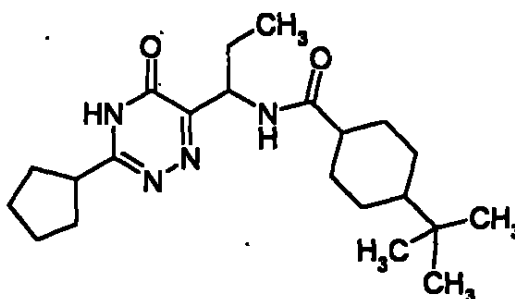
Análogamente al procedimiento para el ejemplo 36A, se usan 250 mg (1,29 mmol) de 6-(1-aminopropil)-3-ciclopropil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona, 260 mg (1,29 mmol) de cloruro de 4-*tert*-butilciclohexanocarbonilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos. El producto crudo se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 464 mg de producto crudo

Ejemplo 38A

10

4-*tert*-butil-N-[1-(3-ciclopentil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]ciclohexanocarboxamida



15 Análogamente al procedimiento del ejemplo 36A, se usan 200 mg (0,90 mmol) de 6-(1-aminopropil)-3-ciclopentil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona, 180 mg (0,90 mmol) de cloruro de

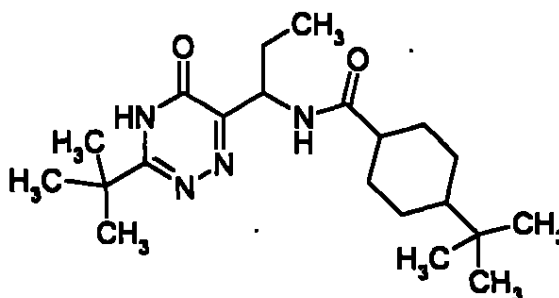
- 54 -

4-*terc*-butilciclohexanocarbonilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos. El producto crudo se usa en el siguiente paso sin purificación adicional..

Rendimiento: 350 mg de producto crudo.

5 Ejemplo 39A

4-*terc*-butil-N-[1-(3-*terc*-butil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]ciclohexanocarboxamida



10

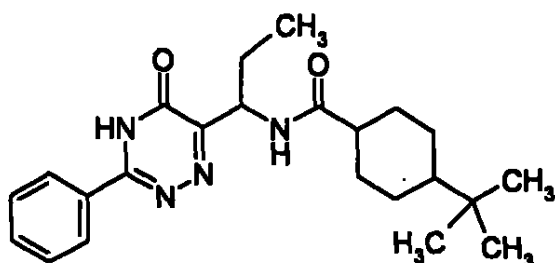
Análogamente al procedimiento del ejemplo 36A, 210 mg (1,00 mmol) de 6-(1-amino-propil)-3-*terc*-butil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona, 200 mg (1,00 mmol) de cloruro de 4-*terc*-butilciclohexanocarbonilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos. El producto crudo se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 Rendimiento: 377 mg de producto crudo.

Ejemplo 40A

4-*terc*-butil-N-[1-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]ciclohexano-
20 carboxamida

- 55 -



Análogamente al procedimiento del ejemplo 36A, se usan 100 mg (0,43 mmol) del ejemplo 34A, 100 mg (0,48 mmol) de cloruro 4-*tert*-butilciclohexanocarbonilo y 5 cantidades proporcionales de los otros reactivos. Se obtiene una mezcla de isómeros.

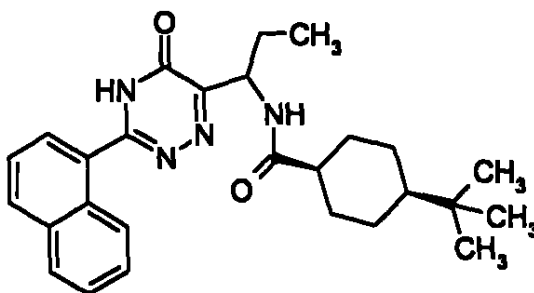
Rendimiento: 150 mg (87%)

LC/EM (A): EM (ESI): 397 ($M+H^+$), tiempo de retención 4,14 min.

Ejemplo 41A

10

Cis-4-*tert*-butil-N-{1-[3-(1-naftil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]propil}ciclohexanocarboxamida



15 A una disolución de 252 mg (1,37 mmol) de ácido cis-4-*tert*-butilciclohexanocarboxílico y 185 mg (1,37 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 9 ml de diclorometano y 1 ml de DMF se añadieron a 0°C primero 0,23 ml de N-

- 56 -

etildiisopropilamina y después 300 mg (0,91 mmol) del ejemplo 35A. Después de 10 minutos a la disolución se le permitió calentarse hasta la temperatura ambiente y se la agitó durante toda una noche. La disolución se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con una disolución de HCl 1N y después con una disolución de bicarbonato de sodio al 5%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se sometió a evaporación hasta sequedad. El resto se purificó con HPLC preparativo.

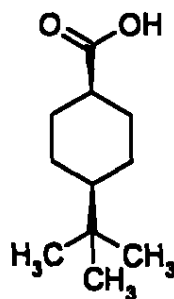
Resto: 215 mg (53%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,8 (s, 9H), 1,0 (t, 3H), 1,2-2,2 (m, 12H), 5,0 (m, 1H), 7,5-8,3 (m, 8H), 14,1 (br. s, 1H) ppm.

10

Ejemplo 42A

Ácido cis-4-*terc*-butilciclohexanocarboxílico



15

Se llevó a cabo una separación por HPLC preparativa de ácido cis- y trans-4-*terc*-butilciclohexanocarboxílico bajo las siguientes condiciones:

20 Alimentación: 10 g de mezcla isomérica de ácido cis- y trans-4-*terc*-butil-ciclo-

- 57 -

hexanocarboxílico disuelto en 500 ml de iso-hexano (80%) / *terc*-butilmetiléter (20%)

- Columna:** 330 x 100 mm; Self Packing Device NW 100; Merck
- Fase estacionaria:** LiChrospher Si 60, 12 μ m, Merck
- 5 **Fase móvil:** iso-hexano/*terc*-butilmetiléter (4/1 v/v) + 0.25 vol-% de ácido acético
- Flujo:** 150 ml/min
- Volumen de inyección:** 70 ml (= 1,4 g de compuesto)
- 10 **Longitud de onda:** 210 nm
- Temperatura:** 25°C

La muestra que corre en esta columna se inyectó repetidamente cada 30 minutos. El isómero *cis* es el primer compuesto en eluir.

15

Isómero *cis*:

Pf.: 118°C

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,9 (t, 3 H), 1,0 (m, 3 H), 1,4 (m, 2 H), 1,6 (m, 1 H), 2,1 (m, 2 H), 2,5 (m, 1 H), 12,0 (s, 1 H) ppm.

20

Isómero *trans*:

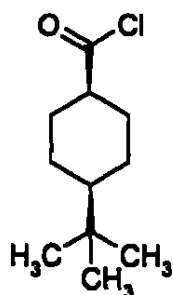
Pf.: 172°C

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,9 (t, 3 H), 1,0 (m, 3 H), 1,3 (m, 2 H), 1,7 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 11,9 (s, 1 H) ppm.

25

Ejemplo 43A

Cloruro de cis-4-*terc*-butilciclohexanocarbonilo



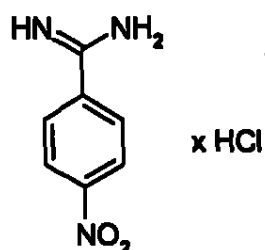
5

2,0 g (10,85 mmol) de ácido cis-4-*terc*-Butilciclohexanocarboxílico (ejemplo 42A) se disuelven en 50 ml de diclorometano, se añaden 1,65 g (13,02 mmol) de dicloruro de etanodioilo y la disolución se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se agita entonces a reflujo durante dos horas, y, después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se somete a evaporación hasta la sequedad en el vacío. El resto se disuelve entonces en tolueno dos veces y de nuevo se somete a evaporación hasta sequedad en el vacío. El resto se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 **Ejemplo 44A**

Clorhidrato de 4-nitrobencenocarboximidamida

- 59 -



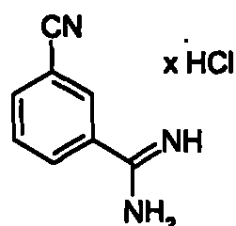
Análogamente al procedimiento del ejemplo 3A, se usan 10,0 g (67,5 mmol) de 4-nitrobenzonitrilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

5 Rendimiento: 12,64 g (93%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 8,1 (m, 2H), 8,4 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 45A

10 Clorhidrato de 3-cianobenzenocarboximidamida

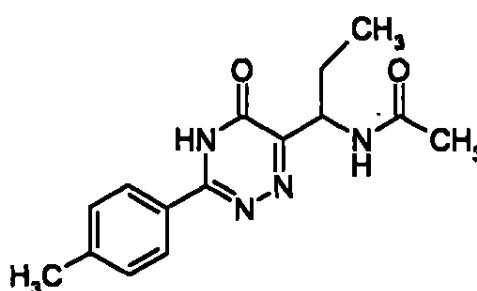


Análogamente al procedimiento del ejemplo 3A, se usan 20,0 g (125,9 mmol) de ácido 3-cianobenzoico y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

15 Rendimiento: 4,27 g (17%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7,8 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 9,4 (br. s, 4H) ppm.

- 60 -

Ejemplo 46A**N-{1-[3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il]propil}acetamida**

5

Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 3,0 g (17,6 mmol) de clorhidrato de 4-metil-bencenocarboximidamida y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

10 Rendimiento: 2,74 g (54%)

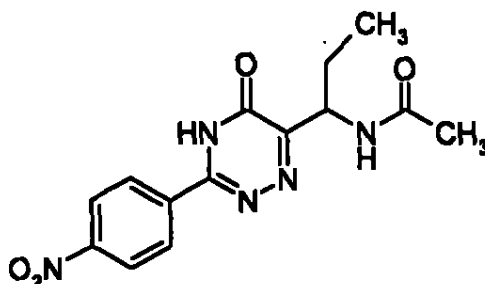
RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H; s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 14,0 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 47A

15

N-{1-[3-(4-nitrofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il]propil}acetamida

- 61 -



Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 7,29 g (36,16 mmol) del ejemplo 44A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

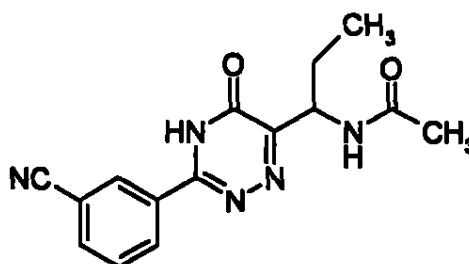
5 Rendimiento: 3,35 g (29%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H; s, 3H), 5,0 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,4 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 48A

10

N-{1-[3-(3-cianofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]propil}acetamida



15 Análogamente al procedimiento del ejemplo 10A, se usan 4,27 g (23,5 mmol) del ejemplo 45A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 2,41 g (34%)

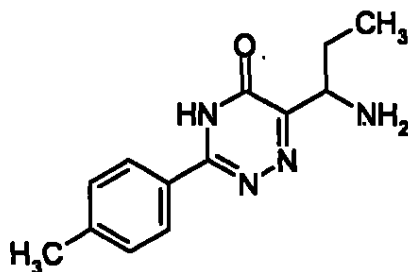
- 62 -

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H; s, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 14,2 (br.s, 1H) ppm.

Ejemplo 49A

5

6-(1-aminopropil)-3-(4-metilfenil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona



- 10 Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 2,74 g (9,57 mmol) del ejemplo 46A y cantidades proporcionales de los otros reactivos. El producto se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

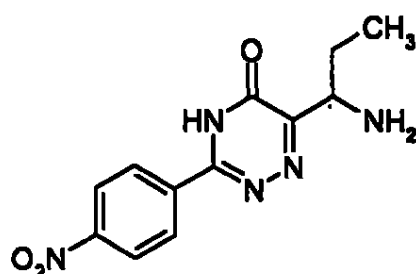
RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,9 (t, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 4,1 (d/d, 1H), 7,2 (m, 2H), 8,1 (m, 2H) ppm.

15

Ejemplo 50A

6-(1-aminopropil)-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-triacin-5(4H)-ona

- 63 -



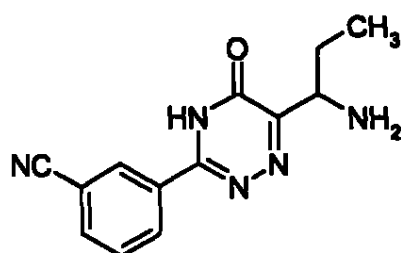
Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 3,33 g (10,51 mmol) del ejemplo 47A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

5 Rendimiento: 1,29 g (45%)

LC/EM (A): EM (ESI): 276 ($M+H^+$), tiempo de retención 0,49 min.

Ejemplo 51A

10 3-[6-(1-aminopropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-3-il]benzonitrilo



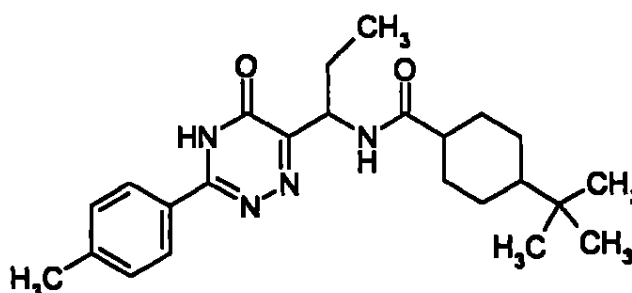
Análogamente al procedimiento del ejemplo 23A, se usan 2,41 g (8,11 mmol) del ejemplo 48A y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

15 Rendimiento: 1,1 g (53%)

LC/EM (A): EM (ESI): 256 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,27 min.

Ejemplo 52A

4-*tert*-butil-N-{1-[3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il]-
5 propil}ciclohexanocarboxamida



Análogamente al procedimiento del ejemplo 37A, se usan 800 mg (3,27 mmol) del
ejemplo 49A, 730 mg (3,60 mmol) de cloruro de 4-*tert*-butilciclohexanocarbonilo y
cantidades proporcionales de los otros reactivos. El producto se usa en la etapa siguiente
sin purificación adicional.

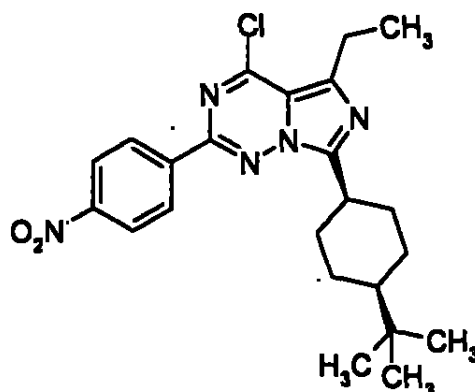
LC/EM (A): EM (ESI): 411 ($M+H^+$), tiempo de retención 3,09 min.

Ejemplo 53A

15

Cis-7-(4-*tert*-butilciclohexil)-4-cloro-5-etil-2-(4-nitrofenil)imidazo[5,1-f]-
[1,2,4]triacina

- 65 -



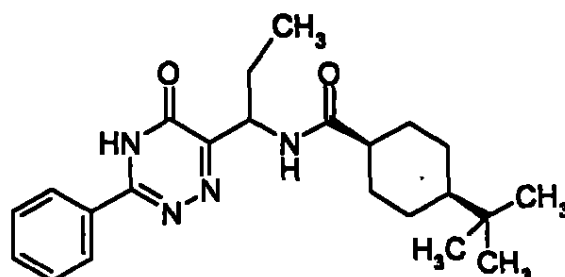
- Se suspenden 500 mg (1,82 mmol) del ejemplo 50A en 20 ml de dicloroetano, y se añaden 276 mg (2,72 mmol) de trietilamina y 552 mg (2,72 mmol) de cloruro de cis-4-
 5 *terc*-butil-ciclohexanocarbonil. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, después se añaden 279 mg (1,82 mmol) de fosforoxiclورو. La mezcla se agita a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se añaden el acetato de etilo y el NaHCO₃ (ac) saturado. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ (ac) saturado, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación
 10 hasta sequedad al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía.
 Rendimiento: 127 mg (16%) producto cis.
 EM (ESI): 442, 444 (M+H⁺).

Ejemplo 54A

15

Cis-4-*terc*-butil-*N*-[1-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]ciclohexanocarboxamida

- 66 -



1,3 g (5,65 mmol) del ejemplo 34A se suspenden en 50 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 0,94 ml (6,78 mmol) de trietilamina y 1,26 g (6,21 mmol) de cloruro de cis-4-
5 *tert*-butil-ciclohexanocarbonil (ejemplo 43 A). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con bicarbonato de sodio; la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se somete a evaporación hasta sequedad.

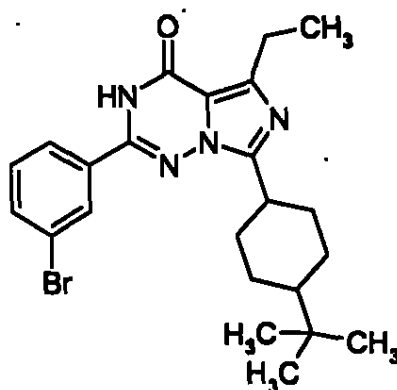
Rendimiento: 2,2 g (98,3%)

10 LC/EM: EM (ESI): 397 (M+H⁺), tiempo de retención 4,14 min.

- 67 -

Ejemplos de Preparación**Ejemplo 1**

- 5 2-(3-bromofenil)-7-(4-*terc*-butilciclohexil)-5-etilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triacin-4(3H)-ona



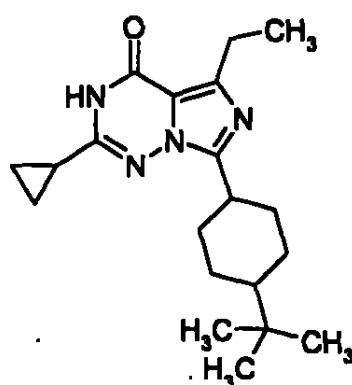
- 770 mg (1,62 mmol, 1 equiv.) del ejemplo 36A se suspenden en 70 ml de dicloroetano, y se añaden 373 mg (2,45 mmol, 1,5 equiv.) de fosforoxicloruro. La mezcla se agita a
 10 reflujo durante 3 horas. Entonces se añaden otros 373 mg de tricloruro fosfórico, y la agitación a reflujo se continúa durante toda una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden acetato de etilo y NaHCO_3 (ac) saturado. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 (ac), agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación hasta sequedad al vacío. El producto se purifica y los isómeros se
 15 separan mediante cromatografía o HPLC preparativa).

Rendimiento: 156 mg (21%) del isómero *cis*

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ = 0,8 (s, 9H), 1,1 (m, 2H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,5 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 11,8 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2

7-(4-*terc*-butilciclohexil)-2-ciclopropil-5-etilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triacin-4(3H)-ona



5

Análogamente al procedimiento del ejemplo 1, se agitan a reflujo 464 mg (1,29 mmol) de 4-*terc*-butil-N-[1-(3-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]ciclohexano-carboxamida crudo y 200 mg (1,29 mmol) de tricloruro de fosfórico durante 3 horas, y se usan cantidades proporcionales de los disolventes. La mezcla resultante se separa en los isómeros vía cromatografía en gel de sílice con eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5/1. 2/1.

Rendimiento: 20 mg (4,5%) isómero *cis*

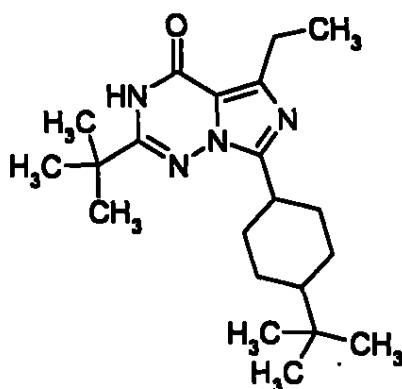
RMN-¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,82 (s, 9H), 0,93-1,11 (m, 5H), 1,18 (t, 3 H), 1,44-2,18 (m, 9 H), 2,83 (q, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 11,62 (s, 1H, NH) ppm.

15

Ejemplos 3 y 4

2-*terc*-butil-7-(4-*terc*-butilciclohexil)-5-etilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triacin-4(3H)-ona

- 69 -



Análogamente al procedimiento del ejemplo 1, se agitan a reflujo durante 3 horas 377 mg (1,00 mmol) de 4-*tert*-butil-N-[1-(3-*tert*-butil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]ciclohexanocarboxamida cruda y 184 mg (1,20 mmol) de tricloruro fosfórico, y se usan cantidades proporcionales de los disolventes. La mezcla resultante se separa en los isómeros *cis* y *trans* puros por medio de cromatografía en gel de sílice con eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10/1, 5/1.

10

Rendimiento: 22 mg (6,13%) isómero *cis* (ejemplo 3)

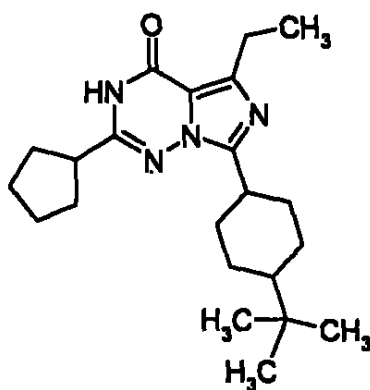
RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82 (s, 9 H), 0,95-1,12 (m, 1 H), 1,18 (t, 3 H), 1,28 (s, 9 H), 1,46-1,72 (m, 6 H), 2,09-2,23 (m, 2 H), 2,85 (q, 2 H), 3,43 (m, 1 H), 11,22 (s, 1 H, NH) ppm.

15

Rendimiento: 60 mg (17%) isómero *trans* (ejemplo 4)

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,87 (s, 9 H), 0,93-1,12 (m, 3 H), 1,18 (t, 3 H), 1,03 (s, 9 H), 1,48-2,07 (m, 6 H), 2,83 (q, 2 H), 2,98 (m, 1 H) ppm.

- 70 -

Ejemplos 5 y 6**7-(4-*terc*-butilciclohexil)-2-ciclopentil-5-etilimidazo[5,1-f][1,2,4]triacin-4(3H)-ona**

5

Análogamente al procedimiento del ejemplo 1, se agitan a reflujo durante 3 horas 350 mg (0,90 mmol) de 4-*terc*-butil-N-[1-(3-ciclopentil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triacin-6-il)propil]ciclohexano-carboxamida cruda y 140 mg (0,90 mmol) de tricloruro fosfórico se agitan a reflujo durante 3 horas, usándose cantidades proporcionales de los

10 disolventes. Los isómeros se separan por cromatografía.

Rendimiento: 21 mg (6,3%) isómero *cis* (ejemplo 5)

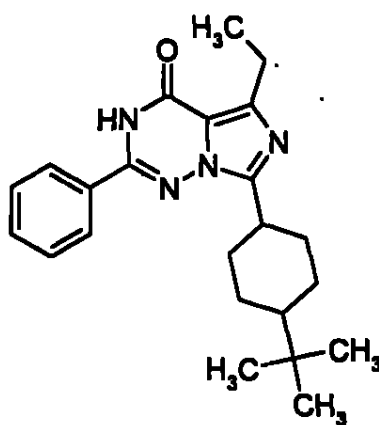
RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82 (s, 9 H), 0,98-1,12 (m, 1 H), 1,18 (t, 3 H), 1,44-2,01 (m, 14 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), 2,77-2,98 (m, 3 H), 3,40 (m, 1 H) ppm.

15

Rendimiento: 31 mg (17%) isómero *trans* (ejemplo 6)

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,86 (s, 9H), 1,03-1,26 (m, 5 H, t a 1,17), 1,45-2,18 (m, 14 H), 2,74-3,03 (m, 3H) ppm.

- 71 -

Ejemplos 7 y 87-(4-*terc*-butilciclohexil)-5-etil-2-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triacin-4(3H)-ona

5

Procedimiento a)

Análogamente al procedimiento del ejemplo 1, se agitan a reflujo durante tres horas 150 mg (0,39 mmol) del ejemplo 40A y 250 mg (1,61 mmol) de tricloruro fosfórico, se usan
10 cantidades proporcionales de los disolventes. Los isómeros se separan por cromatografía.

Rendimiento: 26 mg (18%) isómero trans (ejemplo 7)

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,87 (s, 9 H), 1,03-1,28 (m, 3 H), 1,23 (t, 3 H), 1,52-
15 1,72 (m, 2 H), 1,78-1,93 (m, 2 H), 1,99-2,10 (m, 2 H), 2,90 (q, 2 H), 3,07-3,21 (m, 1 H),
7,51-7,67 (m, 3 H), 7,93-8,02 (m, 2 H), 11,95 (s, 1 H) ppm.

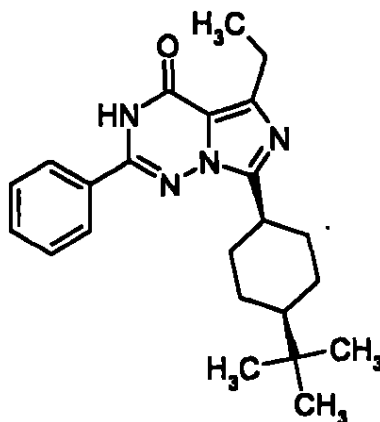
Rendimiento: 11 mg (8%) isómero cis (ejemplo 8)

- 72 -

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,83 (s, 9 H), 1,00-1,16 (m, 1 H), 1,22 (t, 3 H), 1,44-1,79 (m, 6 H), 2,11-2,23 (m, 2 H), 2,90 (q, 2 H), 3,49-3,59 (m, 1 H), 7,47-7,60 (m, 3 H), 7,91-7,98 (m, 2 H) ppm.

5 **Procedimiento b) para la preparación del ejemplo 8**

7-(cis-4-*terc*-butilciclohexil)-5-etil-2-fenilimidazo[5,1-f][1,2,4]triacin-4(3H)-ona



- 10 Se suspenden 2,2 g (5,55 mmol, 1 equiv.) del ejemplo 54A en 50 ml de dicloroetano, y se añaden 3,62 g (23,2 mmol, 4 equiv.) de fosforoxicloruro. La mezcla se agita a reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añade el diclorometano y la fase orgánica se desactiva con agua, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se somete a evaporación hasta sequedad en el vacío. El resto sólido se
- 15 lava con dietiléter, se filtra y se seca.

Rendimiento: 1,02 g (49%)

RMN-¹H idéntico al anterior en este documento (véase procedimiento a).

- 73 -

Procedimiento c) para la preparación del ejemplo 8

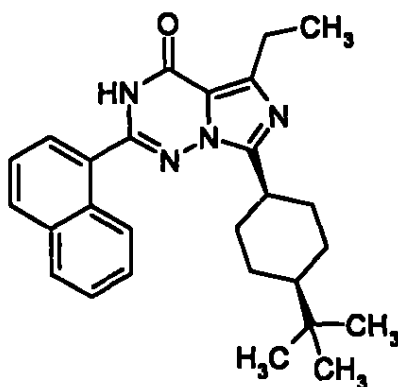
20,45 g (0,09 mol) de 6-(1-aminopropil)-3-fenil-1,2,4-triacin-5(4H)-ona (ejemplo 34A) se disuelven en dicloroetano, se añaden 502 g (5,08 mol) de trietilamina y 19,8 g (0,10 mol) de cloruro de *cis*-4-*terc*-butilciclohexanocarbonilo. La disolución se agita a reflujo durante 3 horas, después se añaden 20,42 g (0,13 mol) de fosfoxicloruro. La disolución se agita a reflujo durante otras 4 horas y, después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, se añaden agua, hidróxido de sodio y después diclorometano. La fase orgánica se somete a evaporación hasta sequedad en el vacío, y el resto se tritura con dietiléter y se filtra. El sólido se disuelve en 75% de metanol/25% de diclorometano, el diclorometano se somete a evaporación al vacío, y el producto cristalizado se filtra y seca.

Rendimiento: 17,8 g (52%)

RMN-¹H idéntico al anterior (véase procedimiento a).

15 **Ejemplo 9**

7-(*cis*-4-*terc*-butilciclohexil)-5-etil-2-(1-naftil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triacin-4(3H)-ona



- 74 -

Una disolución de 200 mg (0,45 mmol) del ejemplo 41A y 104 mg (0,67 mmol) de tricloruro fosfórico en 10 ml de 1,2-dicloroetano se agita a reflujo durante 4 horas. Después de procesarla de forma análoga al procedimiento dado para el ejemplo 1, el

5 producto se obtuvo como un sólido.

Rendimiento: 172 mg (89%)

Punto de fusión: 203°C

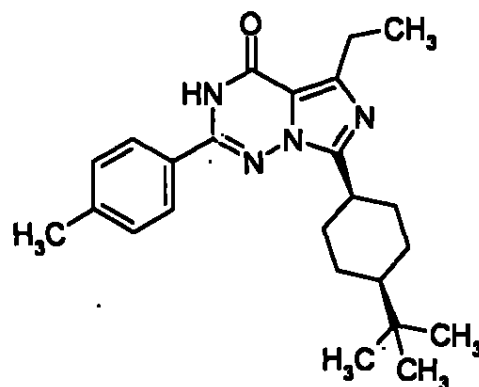
RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 11,9 (s, 1H), 8,3-7,5 (m, 7H), 3,5 (m, 1H), 2,9 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,7-1,5 (m, 6H), 1,3 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,0 (m, 1H), 0,8

10 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 10

7-(cis-4-*terc*-butilciclohexil)-5-etil-2-(4-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]-triacin-4(3H)-

15 ona



Análogamente al procedimiento del ejemplo 1, 1750 mg (4,26 mmol) del ejemplo 52A y 980 mg (6,39 mmol) de tricloruro fosfórico se agitan a reflujo durante toda una noche,

- 75 -

se usan cantidades proporcionales de los disolventes.

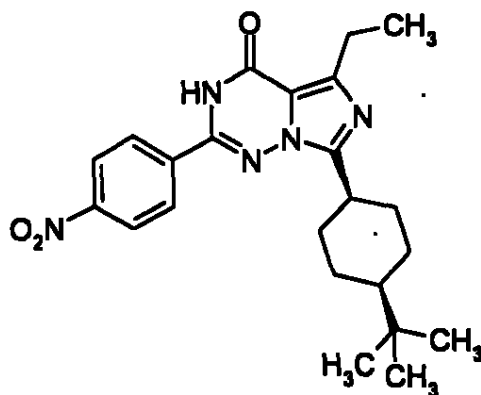
Rendimiento: 40 mg (2%)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,8 (t, 9H), 1,1 (m, 1H), 1,2 (t, 3H), 1,6 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,9 (q, 2H), 3,5 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 11,7 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 11

7-(*cis*-4-*tert*-butilciclohexil)-5-etil-2-(4-nitrofenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-

10 ona



Se suspenden 598 mg (1,35 mmol) del ejemplo 53A en metanol, y se añaden 10 ml de hidróxido de sodio (al 10% en agua). La mezcla se agita a reflujo durante toda una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el metanol se sometió a evaporación al vacío, el resto se disolvió en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se sometió a evaporación al vacío.

Rendimiento: 580 mg (cuant.)

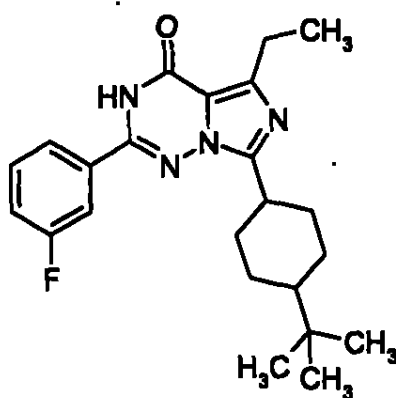
- 76 -

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,8 (s, 9H), 1,1 (m, 1H), 1,2 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,6 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,4 (m, 2H), 12,1 (s, 1H) ppm.

Ejemplos 12 y 13

5

7-(4-*terc*-butilciclohexil)-5-etil-2-(3-fluorofenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triacin-4(3H)-ona



Se suspenden 500 mg (2,01 mmol) del ejemplo 25A en 20 ml de dicloroetano, y se
 10 añaden 306 mg (3,02 mmol) de trietilamina y 408 mg (2,01 mmol) de cloruro de 4-*terc*-
 butil-ciclohexanocarbonilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una
 hora, después se añaden 463 mg (3,02 mmol) de fosforoxiclورو. La mezcla se agita
 a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden
 acetato de etilo y NaHCO₃ (ac) saturado. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ (ac)
 15 saturado, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación
 hasta sequedad al vacío. El producto se purifica por cromatografía.

Rendimiento: 33 mg (4%) del producto cis (ejemplo 12)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,8 (s, 9H), 1,0 (m, 1H), 1,2 (t, 3H), 1,5-1,7 (m,

- 77 -

6H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,6 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 12,0 (br.s, 1H) ppm.

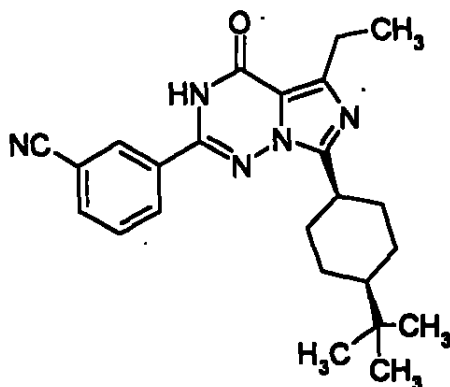
Rendimiento: 29 mg (4%) del producto trans (ejemplo 13)

5 RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 0,8 (s, 9H), 1,1 (m, 1H), 1,2 (t, 3H), 1,6 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,1 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 14

10

Cis-3-[7-(4-*terc*-Butilciclohexil)-5-etil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triacin-2-il]benzonitrilo



15 Análogamente al procedimiento para los ejemplos 12 y 13, se usan 1,09 g (4,27 mmol) del ejemplo 51A, 0,86 g (4,27 mmol) de cloruro de cis-4-*terc*-butilciclohexanocarbonilo y cantidades proporcionales de los otros reactivos.

Rendimiento: 0,70 g (41%)

- 78 -

RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0,8 (s, 9H), 1,1 (m, 1H), 1,2 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 11,9 (s, 1H) ppm.

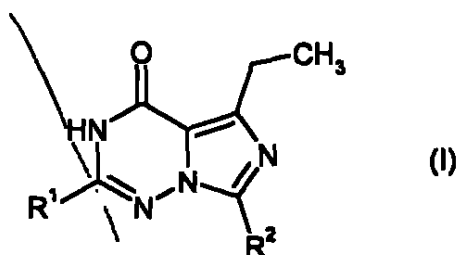
- 79 -

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo descrito en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Compuestos de la fórmula general (I),



en la cual

10

R¹ significa arilo(C₆-C₁₀), el cual está opcionalmente sustituido por restos idénticos o diferentes seleccionados del grupo constituido por halógenos, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, ciano, nitro y trifluorometoxi, o

15

significa alquilo-(C₁-C₈), el cual está opcionalmente sustituido por un carbociclilo de 3 a 10 miembros, o

significa un carbociclilo de 3 a 10 miembros, el cual está opcionalmente sustituido por restos alquilo(C₁-C₄) idénticos o diferentes,

20

y

- 80 -

R^2 significa 4-*terc*-butilo-ciclohex-1-ilo,

y sus sales, hidratos o solvatos.

5

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales,

R^1 significa naftilo, o

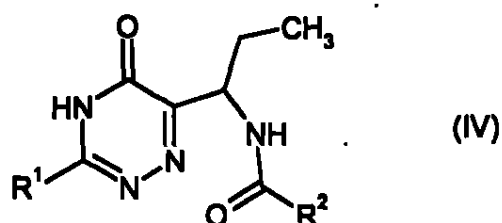
10 significa fenilo, el cual se sustituye opcionalmente por átomos de halógeno iguales o diferentes.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los cuales

15 R^2 significa *cis*-4-*terc*-butil-ciclohex-1-ilo.

4. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general (IV),

20



- 81 -

en la que R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hacen reaccionar con un agente deshidratante.

5 5. Los compuestos de la formula general (IV) de acuerdo con la reivindicación 4.

6. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso terapéutico y/o profiláctico.

10

7. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un diluyente farmacológicamente aceptable.

15 8. Uso de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de medicamentos.

9. Uso de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o
20 profilaxis de procesos inflamatorios y/o enfermedades inmunitarias.

10. Uso de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad obstructiva crónica pulmonar y/o asma.

- 82 -

**DERIVADOS DE IMIDAZOTRIACINONAS Y SU USO CONTRA PROCESOS
INFLAMATORIOS Y/O ENFERMEDADES INMUNITARIAS**

Resumen

5

La invención se refiere a 7-(4-*terc* butil-ciclohexil)-imidazotriacinonas, a procedimientos para su preparación y a su uso en medicamentos, esp. para el tratamiento y/o profilaxis de procesos inflamatorios y/o enfermedades inmunitarias.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference LEA35361-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/16)	
International application No. PCT/EP 02/ 05436	International filing date (day/month/year) 17/05/2002	Priority date (day/month/year) 01/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/04		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29/11/2002	Date of completion of this report 06/12/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 02/05436

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

Traducción

134

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

(Informe Racionalizado de acuerdo al anuncio del Presidente de la OPE publicada en el OJ11/2001)

Referencia del expediente del agente o solicitante LEA35361-WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05438	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 17/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01/06/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 487/04		
Solicitante BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2. Este INFORME consta de una total de 2 hojas, incluyendo la portada
- ☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)
- Estos anexos constan de un total de _____ hojas.
3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:
- I ☒ Fundamentos del Informe
 - II ☐ Prioridad
 - III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
 - IV ☐ Carencia de unidad de la invención
 - V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración
 - VI ☐ Ciertos documentos citados
 - VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
 - VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 28/11/2002	Fecha de terminación de este reporte 06/12/2002
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Txc 523856 epmu d Fax (+49-89) 2399-4485	Funcionario Autorizado TZSCHOPPE D A Teléfono No. (+49-89) 2399 2828

Formato PCT/IPEA408 (portada) P20478 (octubre 2002)

I. Base del Informe

La base para este examen preliminar internacional es la solicitud de patente como presentada originalmente.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial.

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional se considera que la invención como se define en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el artículo 33(1) del PCT, es decir, aparenta ser novedosa, constituir un nivel inventivo y tener aplicabilidad industrial.

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83108382 00000000 Folios: 136
Fecha (AND): 2003-12-10 17:07:15
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 87,738
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19923917	02/12/2003	34,898,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14033-841-0016 :

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable: 

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
BAYER HEALTHCARE AG

Oficio N° 01174

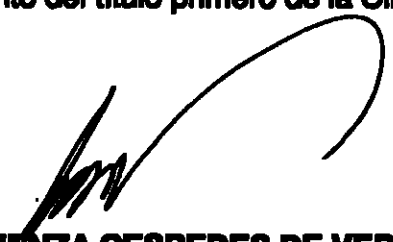
ASUNTO:	Radicación N°	03-108302
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/05436
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
- ☐ El nombre del solicitante presentado en el petitorio nacional no corresponde con aquel presentado en la publicación internacional. El solicitante deberá aclarar este punto, adjuntando la documentación adecuada.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha, 30 ENE 2004.
202058