

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/107384 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 209/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01) A61P 15/16 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/002706

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. März 2007 (22.03.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 014 319.1 23. März 2006 (23.03.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BUCHMANN, Bernd** [DE/DE]; Erdmannstr. 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE). **KOSEMUND, Dirk** [DE/DE]; Ulan-Bator-Str. 51, 99091 Erfurt (DE). **MENZENBACH, Bernd** [DE/DE]; Hufelandweg 9, 07743 Jena (DE). **FRITSCH, Martin** [DE/DE]; Bochumer Str. 22, 10555 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

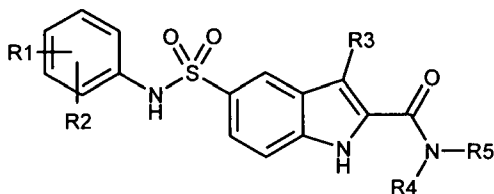
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SOLUBLE ADENYLATE CYCLASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: INHIBITOREN DER LÖSLICHEN ADENYLATZYKLASE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), to their production and to their use as a medicament.

(57) Zusammenfassung: Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie deren Herstellung und Verwendung als Medikament.

WO 2007/107384 A2

Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase

Die vorliegende Erfindung betrifft Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase, deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Kontrazeption.

Derzeitig stehen Frauen eine Vielzahl moderner Methoden zur Kontrazeption zur Verfügung, für die männliche Fertilitätskontrolle hingegen stehen nur sehr wenige Methoden zur Verfügung (Kondom und Sterilisation). Die Entwicklung von neuen zuverlässigen Mitteln für die männliche Fertilitätskontrolle ist zwingend notwendig. Hierbei sollte die durch eine „männliche Pille“ hervorgerufene Infertilität vollständig reversibel sein und genauso wirksam wie die existierenden Methoden, die der Frau zur Verfügung stehen. Die Unfruchtbarkeit sollte relativ schnell einsetzen und möglichst lang anhaltend sein. Eine derartige Verhütungsmethode sollte keine Nebenwirkungen haben, es kann sich hierbei neben hormonellen Ansätzen auch um nicht-hormonelle Ansätze handeln. Ein möglicher Ansatzpunkt ist die Regulation der Aktivität eines Enzyms, das eine wichtige Rolle bei der Befruchtung der Eizelle spielt, die lösliche Adenylatzyklase (sAC). Dieses Enzym wird hauptsächlich in den testikulären Stammzellen exprimiert und ist in reifem Sperma vorhanden.

1999 gelang es den Autoren Levin und Buck (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1): 79-84) eine Isoform der sAC aus den Testes der Ratte zu reinigen und zu klonieren.

Das rekombinante Enzym der Ratte kann durch Bicarbonat stimuliert werden. Mit Hilfe von Antikörpern konnte nachgewiesen werden, dass die katalytische Domäne des Enzyms in Testes, Sperma, Nieren und dem Choroid Plexus lokalisiert ist. Diese Offenbarungen sind Gegenstand der Anmeldung WO01/85753, die in den US zur Erteilung gekommen ist (US6544768).

In der WO01/21829 (Conti *et al.*) werden isolierte Polynukleotidsequenzen, die für die humane Isoform der sAC kodieren, isolierte sAC Polypeptide und

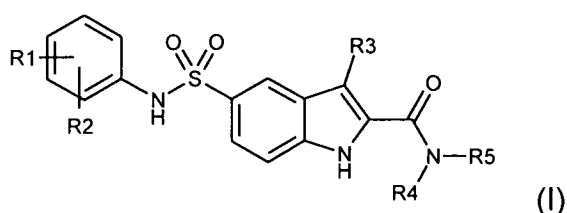
Testsysteme beansprucht, mit deren Hilfe Substanzen identifiziert werden können, die die Aktivität der sAC inhibieren. Die Möglichkeit, diese Substanzen zu benutzen um die Anzahl der beweglichen Samenzellen reversibel zu reduzieren, sowie deren Verwendung als Mittel zur männlichen Fertilitätskontrolle, wird offenbart.

Die Gruppe von John Herr zeigte die Isolation und Charakterisierung der humanen Isoform der sAC aus Sperma. In der WO 02/20745 werden neben Nukleinsäuren, die für die sAC kodieren, auch Testsysteme beansprucht, mit deren Hilfe Substanzen identifiziert werden können, die die Expression oder die Aktivität der humanen sAC modulieren. Derartige Verbindungen könnten beispielsweise selektiv die Aktivität der sAC inhibieren, dies hätte zur Folge, dass die Samenzellen die Fähigkeit eine Eizelle zu befruchten verlieren. Diese Inhibitoren der sAC könnten daher als Arzneimittel für die nicht hormonelle Kontrazeption dienen.

Die bereits bekannten Inhibitoren der sAC zeigen jedoch spezifische Probleme: Catecholöstrogene (T. Braun, Proc Soc Exp Biol Med 1990, 194(1): 58ff) und Gossypol (KL Olgiati, Arch Biochem Biophys 1984, 231(2): 411ff) sind inhärent toxisch, während Adenosinanaloga nur mit sehr schwacher Wirkung inhibieren (MA Brown und ER Casillas, J Androl 1984, 5:361ff). Etwas potenter sind die Inhibitoren ($IC_{50} \leq 10 \mu M$) der rekombinanten humanen sAC, die von Zippin *et al.* beschrieben werden (JH Zippin *et al.* J Cell Biol 2004, 164(4): 527ff).

Um ein Mittel für die männliche Fertilitätskontrolle zur Verfügung stellen zu können, besteht ein zunehmender Bedarf an Substanzen, die reversibel, schnell und mit gutem Erfolg zur Infertilität führen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I,



wobei

R¹

Wasserstoff, Halogen, CF₃, C₃-C₆-Cycloalkyl,

welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls
mehrfach substituiert ist,

oder die Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Acyl, Halo-C₁-C₆-
Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-
C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl oder
CF₃, in der C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Acyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl,
C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-C₁-C₆-
Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl oder C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, oder
die Gruppe Sulfonyl-C₁-C₆-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano ,

R²

Halogen, CF₃, C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach
gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist,

oder die Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Acyl, Halo-C₁-C₆-
Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-
C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl oder
CF₃, in der C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Acyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl,
C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-C₁-C₆-
Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl oder C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, oder
die Gruppe Sulfonyl-C₁-C₆-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano,

R³

C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden mit Halogen, mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Acyl,
welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann,
oder mit C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO₂-(C₁-C₆-Alkyl), N-(C₁-
C₆-Alkyl)₂, CO-NR⁴R⁵

oder mit CF_3 substituiert sein kann, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, $\text{CO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}$, $\text{N-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}_2$, $\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ oder mit CF_3 substituiert sein kann oder $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, CF_3 , Hydroxy, Cyano, $\text{CO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{N-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}_2$, $\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy substituiert sein kann,

10

 R^4

15

20

Wasserstoff, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{N-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{N-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,

25

 R^5

30

Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{N-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{N-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, CF_3 oder Cyano,

substituiert ist, oder C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, und

5 R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze, die die bekannten Nachteile überwinden und verbesserte Eigenschaften aufweisen, d.h. eine gute Wirksamkeit, gute Löslichkeit und Stabilität aufweisen.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die lösliche Adenylatzyklase und verhindern so die Kapazitation des Spermiums und dienen somit der männlichen Fertilitätskontrolle.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie
15 beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl und Hexyl, zu verstehen.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie
beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-Butoxy-, sec-
20 Butoxy-, iso-Butoxy-, tert. Butyloxy-, Pentoxy-, iso-Pentoxy- und Hexoxy-, zu verstehen.

Unter Acyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Rest, wie beispielsweise
Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, iso-Butyryl, Valeroyl und Benzoyl zu
25 verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl zu verstehen.

30 Die Cycloalkylreste können anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten. Bevorzugt sind solche Heterocycloalkyle mit 3 bis 6 Ringatomen. Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im

Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

5

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Der Arylrest umfasst jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome und kann beispielsweise benzokondensiert sein. Beispielsweise genannt seien: Phenyl, Tropy, 10 Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenyl, Florenyl, Anthracenyl etc.

Der Heteroarylrest umfasst jeweils 5-16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff im Ring enthalten, und kann mono-, bi- 15 oder tricyclisch sein und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z.B. 20 Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzooxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc; oder Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon wie z.B. Chinolyl, Isochinolyl, etc; oder Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, 25 Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, 30 Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexdiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

10

Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

15

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei

R^1 Wasserstoff, Halogen, CF_3 , C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder die Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Acyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Acyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Aryl- C_1 - C_6 -Alkyl oder CF_3 , in der C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Acyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Acyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Aryl oder C_1 - C_6 -Aryl- C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, oder die Gruppe Sulfonyl- C_1 - C_6 -Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano,

R^2 Halogen, CF_3 , C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder die Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Acyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Acyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Aryl- C_1 - C_6 -Alkyl oder CF_3 , in der C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Acyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 -

- 5 C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl oder C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, oder die Gruppe Sulfonyl-C₁-C₆-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano,
- 10 R³ C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder CF₃ substituiert sein kann,
- 15 C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder mit CF₃ substituiert sein kann,
- 20 C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF₃, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder C₁-C₃-Alkoxy substituiert sein kann,
- 25 R⁴ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist,
- 30 C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano substituiert ist, oder C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano, substituiert ist, oder
- C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,
- R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-

- C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist,
- 5 C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano substituiert ist, oder
- 10 C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano, substituiert ist, oder
- C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,
- 15 bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei

- 20 R¹ Wasserstoff,
- R² C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Cyano, Brom, oder die Gruppe -OCF₃, -SO₂-CH₃ bedeutet,
- 25 R³ C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder CF₃ substituiert sein kann,
- 30 C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder mit CF₃ substituiert sein kann,

C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF₃, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder C₁-C₃-Alkoxy substituiert sein kann,

5

R⁴ Wasserstoff,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist,

10

15

C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano substituiert ist, oder

20

C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano, substituiert ist, oder

C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

25

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei

R¹ Wasserstoff,

30

R² C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Cyano, Brom, oder die Gruppe -OCF₃, -SO₂-CH₃ bedeutet und in para-Stellung steht,

- R^3 C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, Acetyl, Methoxy, Ethoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NHR⁵ oder CF₃ substituiert sein kann,
- 5 C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C₁-C₃-Alkyl, Acetyl, Methoxy, Ethoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NHR⁵ oder mit CF₃ substituiert sein kann,
- 10 C₃-C₆-Cycloalkyl,
- R^4 Wasserstoff,
- R^5 Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls
- 15 ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist,
- 20 C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano substituiert ist, oder
- 25 C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano, substituiert ist, oder
- C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,
- 30 bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

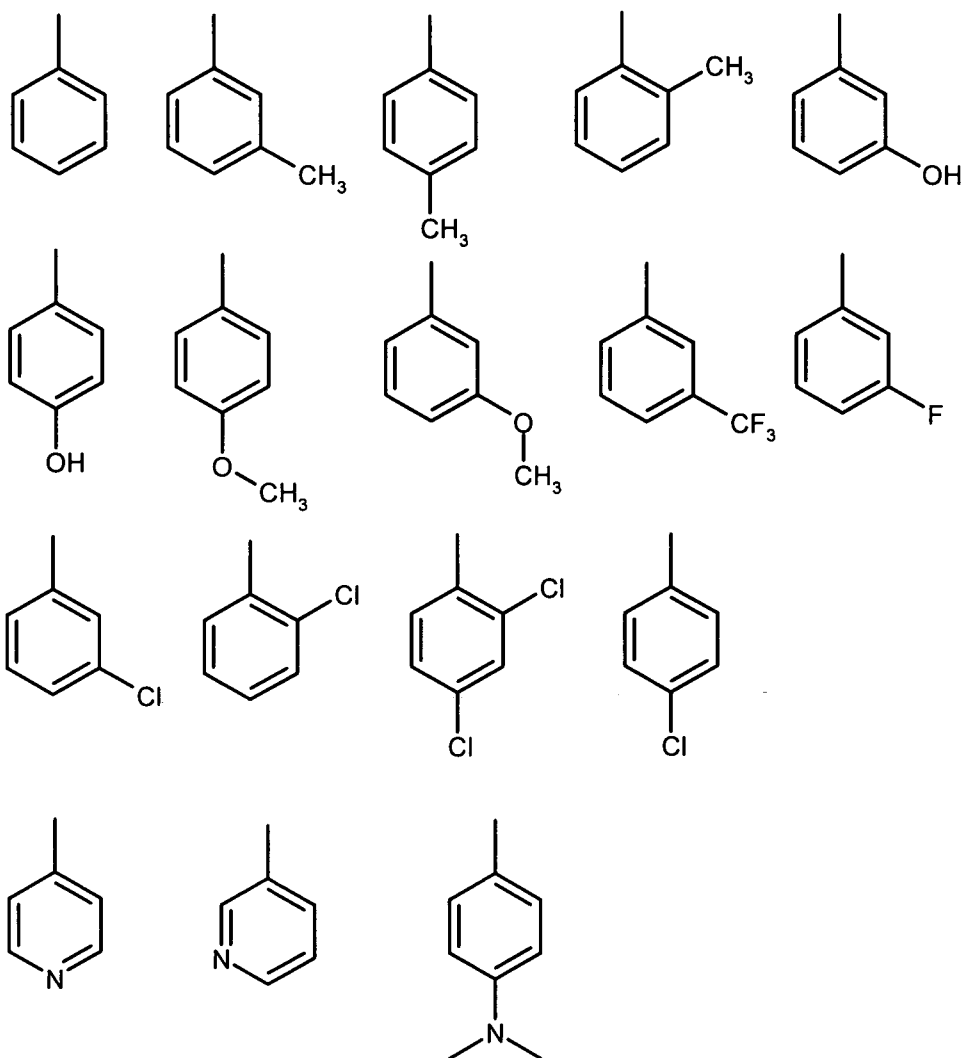
Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei

R¹ Wasserstoff,

R² tertiär Butyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sek. Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF₃, -SO₂-CH₃ bedeutet und in para-Stellung steht,

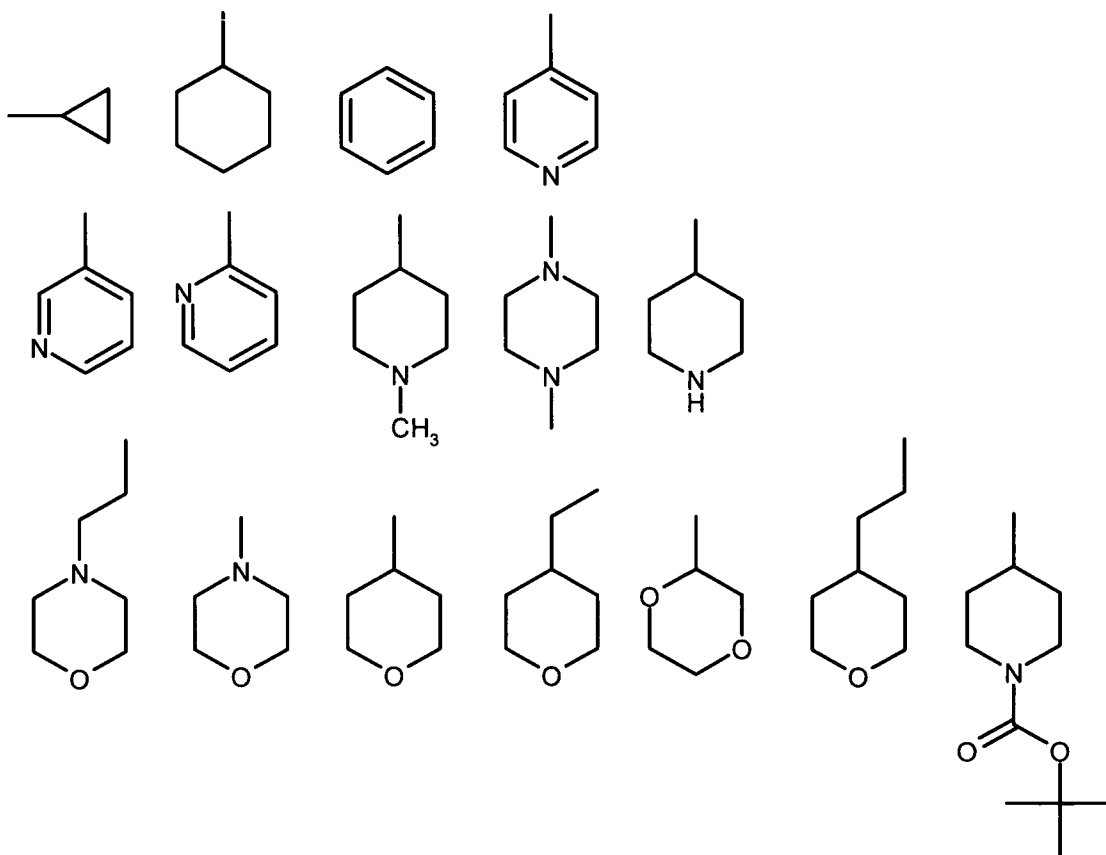
5

R³ die Gruppe



10 R⁴ Wasserstoff,

R⁵ Wasserstoff oder die Gruppe -(CH₂)_m-N-(CH₃)₂, -(CH₂)₂-CH₃, -(CH₂)₂-NH-COCH₃, -(CH₂)-CHCH₃-OH, -(CH₂)₂-O-CH₃,

$$-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}, \quad -\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}, \quad \text{wobei } m = 1-3 \text{ ist,}$$


5

bedeutet, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

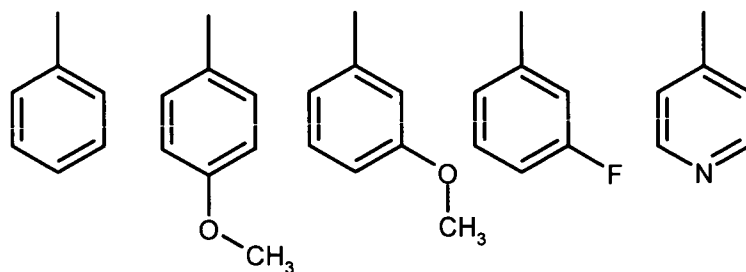
Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei

10 R¹ Wasserstoff,

R² tertiär Butyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sek. Butyl, Cyano, Brom, oder
die Gruppe -O-CF₃, -SO₂-CH₃ bedeutet und in para-Stellung
steht,

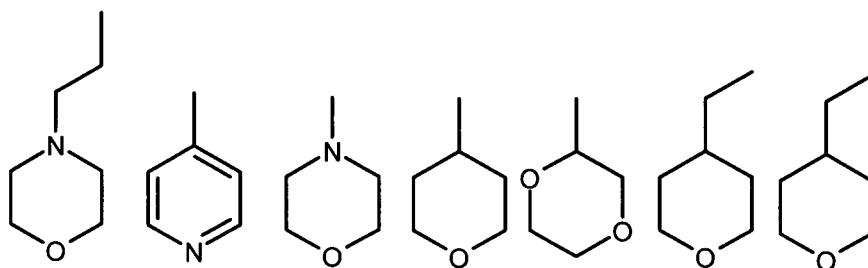
15

 $\mathbb{R}^3$ die Gruppe



R⁴ Wasserstoff,

- 5 R⁵ Wasserstoff oder die Gruppe, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$,
 $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-CHCH_3-CH_2-OH$,



- 10 bedeutet, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

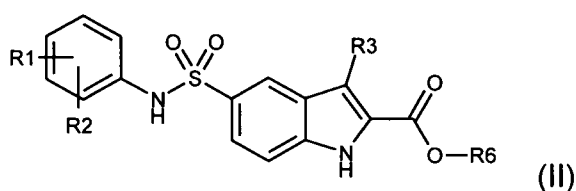
Die folgenden Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung sind ganz besonders bevorzugt:

15

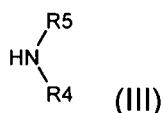
1. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure(tetrahydro-pyran-4-yl)-amid
2. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
- 20 3. ($\pm$)-5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amid
4. ($\pm$)-5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-propyl)-amid

5. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-(3-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure(tetrahydro-pyran-4-yl)-amid
6. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-(3-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
- 5 7. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-(3-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure(tetrahydro-pyran-4-yl)-amid
8. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-(3-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
9. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure(pyridin-4-yl)-amid
- 10

Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel II,



worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, und R^6 ein Wasserstoff oder ein C_1 - C_6 -Akylrest sein kann, bevorzugt ist Wasserstoff, der Methyl- oder Ethyl-Rest, mit einem Amin der allgemeinen Formel III



worin R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, nach dem Fachmann bekannten Methoden umgesetzt und gegebenenfalls benötigte Schutzgruppen anschließend gespalten werden.

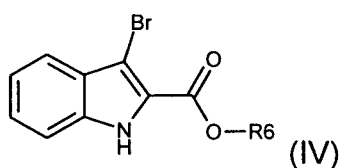
Für den Fall, dass R^6 gleich Wasserstoff ist, kann die Umsetzung zunächst durch Aktivierung der Säurefunktion erfolgen, hierbei wird beispielsweise zunächst die Carbonsäure der allgemeinen Formel II in Gegenwart eines

tertiären Amins, wie beispielsweise Triethylamin, mit Chlorameisensäure-isobutylester in das gemischte Anhydrid überführt. Die Umsetzung des gemischten Anhydrids mit dem Alkalisalz des entsprechenden Amins erfolgt in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie beispielsweise
5 Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, bei Temperaturen zwischen -30°C und +60°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C.

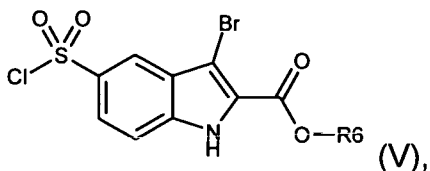
Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Carbonsäure der allgemeinen Formel
10 II durch Reagenzien wie beispielsweise HOBt oder HATU zu aktivieren. Die Umsetzung der Säure erfolgt z.B. mit HATU in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise DMF in Gegenwart des entsprechenden Amins der allgemeinen Formel III und einem tertiären Amin wie beispielsweise Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen -50 und +60°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C.

15 Für den Fall, dass R^6 gleich C_1 - C_6 -Alkyl ist, kann beispielsweise auch eine direkte Amidolyse des Esters mit dem entsprechenden Amin eventuell unter zu Hilfenahme von Aluminiumtrialkyl-Reagenzien, vorzugsweise Aluminiumtrimethyl, durchgeführt werden.

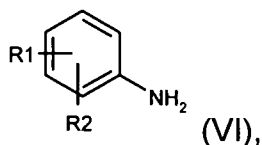
20 Die als Ausgangsmaterialien dienenden Verbindungen der allgemeinen Formel II können beispielsweise hergestellt werden, in dem man in an sich bekannter Weise die bekannten Brom-Indolester IV



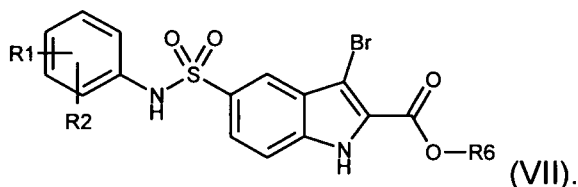
25 worin R^6 ein C_1 - C_6 -Alkylrest, vorzugsweise ein Methyl- oder Ethylrest, ist, zunächst mit Chlorschwefelsäure zu den Verbindungen der allgemeinen Formel V



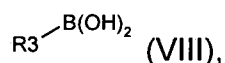
und diese dann anschließend mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)



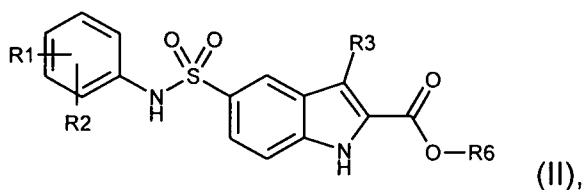
- 5 worin R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel VII umgesetzt



- 10 Die Ester der allgemeinen Formel VII werden dann in einer Pd-katalysierten Reaktion mit Boronsäurederivaten der allgemeinen Formel VIII



- worin R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist, gegebenenfalls nach
 15 Abspaltung benötigter Schutzgruppen, gegebenenfalls gefolgt von einer Verseifung beispielsweise mit Natronlauge in die Verbindungen der allgemeinen Formel II überführt



20

worin R^1 , R^2 , R^3 und R^6 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die lösliche Adenylatzyklase, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel bei der männlichen Fertilitätskontrolle beruht.

- 5 Adenylatzyklasen sind die Effektormoleküle für einen der am meist genutzten Signaltransduktionswege, sie synthetisieren das second messenger Molekül zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aus Adenosintriphosphat (ATP) unter Abspaltung von Pyrophosphat (PP). cAMP vermittelt zahlreiche zelluläre Antworten für eine Vielzahl von Neurotransmittern und Hormonen.
- 10 Die lösliche, spermienspezifische Adenylatzyklase (sAC, humane mRNA-Sequenz (GenBank) NM_018417, humanes Gen ADCY X) ist eine von zehn beschriebenen Adenylatzyklasen im menschlichen Genom. sAC zeigt dabei einige spezifische Eigenschaften, die sie von den anderen Adenylatzyklasen unterscheidet. sAC wird, im Gegensatz zu allen anderen Adenylatzyklasen,
- 15 durch die Konzentration an Bicarbonat im sie umgebenden Medium stimuliert und nicht durch G-Proteine. sAC besitzt keine Transmembranregionen in ihrer Aminosäuresequenz, sie ist nicht durch Forskolin inhibierbar, ist durch Mangan viel stärker stimulierbar als durch Magnesium, und zeigt nur geringe Sequenzhomologien zu den anderen Adenylatzyklasen ($\leq 26\%$ Identität der
- 20 katalytischen Domänen I und II der sAC mit anderen Adenylatzyklasen auf Aminosäureebene).

- Spezifische, Mangan-abhängige Aktivität von sAC wurde zuerst von T. Braun *et al.* (1975, PNAS 73:1097ff) in Rattentestis und Spermien beschrieben. N.
- 25 Okamura *et al.* (1985, J. Biol. Chem 260(17):9699ff) zeigten, dass es sich bei der Substanz, die die Aktivität der sAC in Eberseminalflüssigkeit stimuliert, um Bicarbonat handelt. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass nur in Rattentestis und Spermien, aber nicht in anderen Geweben, Bicarbonat -stimulierbare AC-Aktivität nachgewiesen werden kann. sAC wurde von der Gruppe Buck und
- 30 Levin aus Rattentestis gereinigt und erstmalig sequenziert (J. Buck *et al.* 1999 PNAS 96:79ff, WO 01/85753). Die zu erwartenden Eigenschaften (z.B. Bikarbonat- und Magnesiumstimulierbarkeit) wurden am rekombinant exprimierten Protein bestätigt (Y. Chen *et al.* 2000 Science 289:625ff).

Daten zur Verteilung der sAC mRNA und zu Bicarbonat -stimulierbarer sAC Aktivität lassen auf eine Testis- und Spermien-spezifische Expression des Enzyms schließen (ML Sinclair *et al.* 2000 Mol Reprod Develop 56:6ff; N Okamura *et al.* 1985 J. Biol. Chem 260(17):9699ff; J. Buck *et al.* 1999 PNAS 96:79ff). Im Hoden wird sAC mRNA dabei nur in späteren Stadien der sich zu Spermien entwickelnden Keimzellen exprimiert, nicht aber in somatischen Zellen (ML Sinclair *et al.* 2000 Mol Reprod Develop 56:6ff).

Zur Funktion der sAC in Spermien in Säugetieren gibt es eine Reihe pharmakologischer Untersuchungen. Spermien müssen, bevor sie die Zona Pellucida des Eies durchdringen können um anschließend mit dem Oolemma des Eies zu verschmelzen, für diese Funktionalität vorbereitet sein. Dieser Prozess, die Spermienkapazitation, ist recht gut untersucht. Ein kapazitiertes Spermium zeichnet sich durch ein verändertes Bewegungsmuster aus und durch die Fähigkeit, durch einen geeigneten Stimulus den Prozess der akrosomalen Reaktion (einer Ausschüttung lytischer Enzyme die vermutlich dem Durchdringen der Zona Pellucida durch das Spermium dienen) zu durchlaufen. Die Spermienkapazitation erfolgt *in vivo* und *in vitro* u.a. abhängig von einer erhöhten Bikarbonatkonzentration im Medium (PE Visconti & GS Kopf (1998) Biol Reprod 59:1ff; E de Lamirande *et al.* 1997 Mol Hum Reprod 3(3):175ff). Die Spermienkapazitation kann auch stimuliert werden durch die Zugabe geeigneter membrangängiger cAMP-Analoga, z.B. db-cAMP, und einem Inhibitor, der deren Abbau hemmt (z.B. IBMX). Die vermutete Abhängigkeit der Spermienfunktion von sAC wurde erst kürzlich durch ein genetisches Deletionsmodell, eine sog. Knock-out Maus, bestätigt (G Esposito *et al.* 2004 PNAS 101(9):2993ff). Männliche Mäuse, denen das Gen für sAC fehlt, zeigen eine normal verlaufende Spermatogenese, sind aber infertil. Die Spermien haben Bewegungsdefekte und sind nicht in der Lage ein Ei zu befruchten. Die Tiere zeigten keine sonstigen Defekte oder abnorme Befunde, was gegen andere hypothetisierte Funktionen der sAC spricht (JH Zippin *et al.* 2003 FASEB 17:82ff).

Die sAC hat eine einzigartige Sequenz und nur eine geringe Homologie zu anderen somatischen Adenylatzyklasten. Sie ist die einzige Adenylatzyklase im Säugetiersperma und die Aktivität ist für die Beweglichkeit der Spermien und die
5 Kapazitation essentiell. Spezifische Inhibitoren der sAC stellen demnach eine wichtige Möglichkeit dar, die männliche Fertilität zu regulieren.

Arzneimittel, die mindestens eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 - 7 enthalten, sind daher Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 7.

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden
15 diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die
20 pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.
25 Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in
30 polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch

Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln
5 mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

10 Für die vaginale Applikation sind z. B. Zäpfchen geeignet und üblich.

Die enteralen, parenteralen, vaginalen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden
20 kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase. Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase führen zu einer Erniedrigung des cAMP Signals.
25 Der cAMP-Spiegel ist entscheidend für die Kontrolle der Prozesse, die bei der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung und der Apoptose eine wichtige Rolle spielen. Erkrankungen, wie z.B. Krebs, bei denen die Erniedrigung des cAMP-Spiegels entscheidend sind, können durch Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase moduliert werden. Diese Modulation kann prophylaktische und
30 therapeutische Effekte haben für die Patienten, die an einer derartigen Erkrankung leiden. Im Moment werden Erkrankungen, die wie Krebs mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen, z.B. durch Strahlentherapie und Chemotherapie behandelt. Diese Verfahren sind unspezifisch und haben ein

hohes Nebenwirkungspotential. Die Bereitstellung von neuen Substanzen, die direkt an bestimmten Zielorten eingreifen, sind deshalb vorteilhaft. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Substanzen, die die cAMP-Produktion durch die Inhibition der löslichen Adenylatzyklase modulieren. So kann beispielsweise
5 die anomale Zellproliferation erniedrigt oder gehemmt werden durch eine Regulation oder Inhibition der cAMP Produktion. Durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Substanzen kann die lösliche Adenylatzyklase inhibiert werden, dies hat eine Erniedrigung der Zellproliferation zur Folge. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen,
10 die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen. Die Erkrankungen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie verursacht werden durch Störungen des Stoffwechsels des second messengers cAMP.

15 Eine Erniedrigung der cAMP-Konzentration durch Inhibition der löslichen Adenylatzyklase kann Mittel zur Verfügung stellen zur Modulation der Spermienkapazitation. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen zur Erniedrigung und/oder zur Hemmung der männlichen Keimzell-Fertilität, vermittelt durch die Reduktion
20 oder Inhibition der löslichen Adenylatzyklase Aktivität und dadurch resultierend der Spermienkapazitation.

Durch die Administration einer wirksamen Menge einer Substanz, die zur Inhibition der cAMP-Produktion führt, kann die Befruchtung des Ovums
25 verhindert werden. Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels für die nicht hormonelle Kontrazeption.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind
30 diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

- 5 Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuss einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

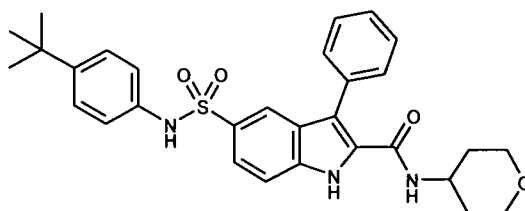
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich wie nachstehend beschrieben herstellen.

10

Beispiel 1: 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure (tetrahydro-pyran-4-yl)-amid

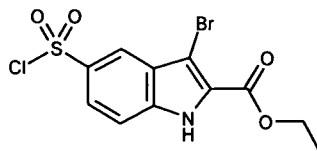


15 Zu einer Lösung von 70mg der in Beispiel 1d) hergestellten Säure in 1.2ml Dimethylformamid gibt man 64.7mg N-[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethylen]-N-Methylmethanaminiumhexafluorophosphat-N-oxid (HATU) und 15.8mg 4-Aminotetrahydropyran. Bei 0°C werden dann 29.6µl Ethyldiisopropylamin zugetropft und 20 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend
20 gibt man 20ml Wasser zu, und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-80% Ethylacetat gereinigt. Man erhält auf diese Weise
25 67.1mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (s, 9H), 1.26 (2H), 1.65 (2H), 3.32 (2H), 3.68 (2H), 3.90 (1H), 6.93 (2H), 7.18 (2H), 7.32-7.50 (5H), 7.53 (1H), 7.58 (1H), 7.86 (1H), 7.91 (1H), 9.91 (H), 12.21 (1H).

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

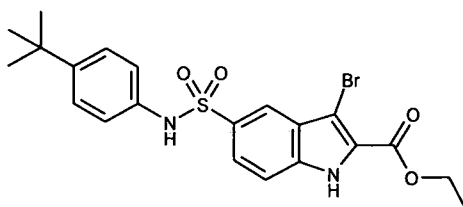
1a) 3-Brom-5-chlorsulfonyl-1H-indol-carbonsäure-ethylester



- 5 Zu 2.48ml Chlorsulfonsäure gibt man bei -10°C 2.0g 3-Brom-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester und rührt anschließend bei 25°C für drei Stunden. Dann verdünnt man mit 200ml Ethylacetat und wäscht je einmal mit 30ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Man erhält auf diese Weise 1.93g der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung
- 10 weiter umgesetzt wird.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (3H), 4.34 (2H), 7.38 (1H), 7.57 (1H), 7.76 (1H), 12.25 (1H).

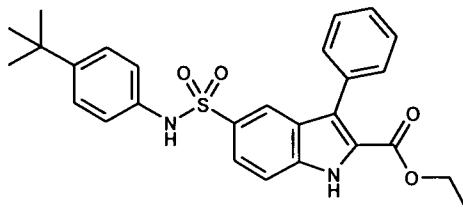
- 15 1b) 3-Brom-5-(4-tert.-butyl-phenylsulfamoyl)-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester



- Zu einer Lösung von 1.93g des in Beispiel 1a) hergestellten Sulfonsäurechlorids in 51ml DMF gibt man bei 25°C 1.38ml Ethyldiisopropylamin und 0.84ml 4-tert.-Butyl-phenylamin und rührt 20 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Zugabe
- 20 von etwas Toluol wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0-50% Ethylacetat gereinigt. Man erhält auf diese Weise 1.7g der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (9H), 1.32 (3H), 4.35 (2H), 6.96 (2H), 7.18 (2H), 7.57 (1H), 7.67 (1H), 7.91 (1H), 10.09 (1H).

1c) 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester

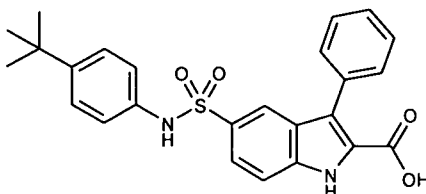


5 Zu einer Lösung von 1.7g des in Beispiel 1b) hergestellten Bromids in einem Gemisch aus 67ml Ethanol und 67ml Toluol gibt man 627mg Phenylboronsäure und 8.9ml einer 1M-wässrigen-Natriumcarbonatlösung sowie 421mg Lithiumchlorid. Nach Zugabe von 328mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium wird die Reaktionsmischung 20 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf
10 Raumtemperatur wird mit 250ml Ethylacetat verdünnt, über Celite abgesaugt und mit Ethylacetat nachgewaschen. Die so erhaltene organische Phase wird mit je 30ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch
15 Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/0-60% Ethylacetat gereinigt. Eine weitere Aufreinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Hexan/Ethylacetat. Man erhält auf diese Weise 1.03g der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (3H), 1.14 (9H), 4.19 (2H), 6.93 (2H), 7.18 (2H), 7.31-7.48 (5H), 7.58 (1H), 7.65 (1H), 7.81 (1H), 9.93 (1H), 12.36 (1H).

20

1d) 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure



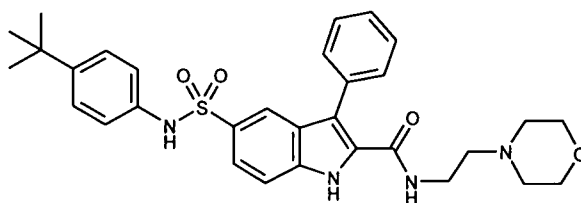
Zu einer Mischung von 976mg des in Beispiel 1c) hergestellten Esters in 24ml
25 Ethanol und 12ml Wasser gibt man 1.51g Natriumhydroxid und rührt 18 Stunden bei 25°C. Anschließend wird mit 30ml Wasser verdünnt und mit 5% Schwefelsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und

getrocknet. Man erhält auf diese Weise 910mg der Titelverbindung die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.14 (12H), 6.93 (2H), 7.18 (2H), 7.31-7.46 (5H), 7.55 (1H), 7.62 (1H), 7.79 (1H), 9.92 (1H), 12.27 (1H), 13.14 (1H).

5

Beispiel 2: 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure (2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

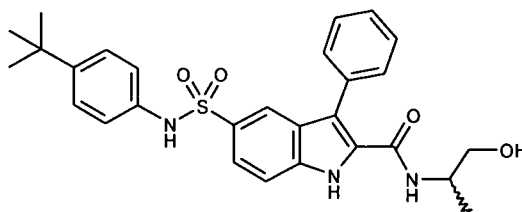


- 10 In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 70mg der Säure aus Beispiel 1d) und 20.5 μ l 2-(Morpholin-4-yl)-ethylamin 61.9mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.14 (9H), 2.18 (4H), 2.25 (2H), 3.26 (2H), 3.37 (4H), 6.92 (2H), 7.10 (1H), 7.18 (2H), 7.35 (2H), 7.42 (1H), 7.47-7.55 (3H), 7.58 (1H), 7.76 (1H), 9.90 (1H), 12.21 (1H).

15

Beispiel 3: ($\pm$)-5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amid

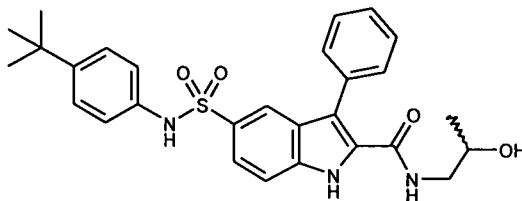


- 20 In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 70mg der Säure aus Beispiel 1d) und 12.4 μ l 2-Amino-1-propanol 29.2mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.94 (3H), 1.14 (9H), 3.17 (1H), 3.34 (1H), 3.90 (1H), 4.62 (1H), 6.93 (2H), 7.15 (1H), 7.17 (2H), 7.33-7.50 (5H), 7.53 (1H), 7.58 (1H), 7.83 (1H), 9.90 (1H), 12.19 (1H).

25

Beispiel 4: ($\pm$)-5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-propyl)-amid



- 5 In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 70mg der Säure aus Beispiel 1d) und 12.1µl 1-Amino-2-propanol 56.7mg der Titelverbindung.
- NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.91 (3H), 1.14 (9H), 3.09 (2H), 3.58 (1H), 4.59 (1H), 6.93 (2H), 7.18 (2H), 7.29 (1H), 7.32-7.51 (5H), 7.53 (1H), 7.58 (1H), 7.79 (1H), 9.90 (1H), 12.18 (1H).

Biologische Beispiele:

Beispiel 1: sAC-Assay

In einem geeigneten Puffersystem katalysiert die lösliche, spermien-spezifische Adenylatzyklase die Umsetzung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und Pyrophosphat. Auf diese Weise generiertes, freies cAMP wird anschließend in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt, bei dem die Bindung eines mit Europiumkryptate (Eu[K]) markierten anti-cAMP Antikörpers (anti cAMP-Eu[K]-AK) an ein mit cAMP-Molekülen markiertes, modifiziertes Allophycocyanin-1 Molekül (cAMP-XL665) verhindert wird. In Abwesenheit von exogenem cAMP kommt es nach Anregung bei 335 nm zu einem Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer (FRET) zwischen dem anti cAMP-Eu[K]-AK (FRET-Donor) und dem cAMP-XL665 Molekül (FRET-Akzeptor). Dieser Prozess wird zeitlich versetzt (time-resolved) anhand der Emission des FRET-Akzeptors XL665 (665nm und 620nm) quantifiziert. Ein Signal-Abfall (gemessen als Well-Ratio; Berechnungsformel: $[(E_{665nm}/E_{620nm}) \times 10000]$) lässt sich auf das Vorhandensein von cAMP und somit auf die Aktivität der sAC zurückführen. Pro Vertiefung einer 384-Loch Testplatte (Polystyrol; 384, NV) werden zunächst 1,5 µl der Testsubstanz (in 30% DMSO) vorgelegt, bei den Lösemittelkontrollen lediglich 30% DMSO. Anschließend werden 10 µl einer verdünnten sAC Enzymlösung ausgebracht (Enzym-Stocklösung in 300 mM NaCl, 10 % Glycerin; pH 7,6; Enzym-Zwischen- und Endverdünnung a) 1:10 und b) 1:2000 jeweils in: 1.0 mM MnCl₂; 0.2 % BSA; 50 mM Tris pH 7,5 in H₂O). Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 5 µl der ATP-Substrat-Lösung (200 µM ATP in H₂O) gestartet und nach einer Inkubation (25 Min. bei Raumtemperatur) durch die Zugabe von 5 µl der Stop-Lösung (200 µM EDTA in PBS) beendet. Zum Schluss wird die ganze Reaktion durch die Zugabe von 70 µl PBS auf ein Gesamtvolumen von 91,5 µl eingestellt.

Anschließend werden 8 µl der Detektionslösung 1 in eine Vertiefung der 384-Loch Mess-Platte vorgelegt (Messplatte: Polystyrol; 384, SV – black; Detektionslösung 1: 50 µl cAMP-XL665; 950 µl Rekonsitutionspuffer; 2200 µl PBS; cAMP-XL665: Herstellung durch Zugabe von 5 ml H₂O zum lyophilisierten

Produkt gemäß Vorschrift Cis bio Kit: #62AMPPEC; Lagerung: aliquotiert bei -80°C). Anschließend werden 3 µl aus den 91,5 µl der entsprechenden Vertiefung der Testplatte zugegeben. Zum Schluss erfolgt die Zugabe von 8 µl der Detektionslösung² (Detektionslösung 2: 50 µl anti cAMP-Eu[K]-AK; 950 µl Rekonsitutionspuffer; 2200 µl PBS; anti cAMP-Eu[K]-AK: Herstellung gemäß

5 Vorschrift Cis bio Kit: #62AMPPEC; Lagerung: aliquotiert bei -80°C).

Nach einer weiteren Inkubation von 90 Min. bei Raumtemperatur wird das HTRF-Ergebnis entweder am Packard Discovery oder mit dem RubiStar HTRF-Messgerät gemessen (Delay: 50 µs; Integration time: 400 µs).

10

Beispiel 2. Isolierung von humanen Spermien aus Ejakulaten und Kapazitation

2.1. Isolierung der Spermien

Humane Spermien werden aus dem Ejakulat durch ein zweischichtiges

15 Gradientensystem auf Basis von colloidalen Silica-Partikeln gereinigt (Handelsname: Percoll oder ISolate).

Pro Ejakulat werden in einem 15 ml Zentrifugenröhrchen (konisch, Kunststoff) je 2,5 ml vorgewärmte untere Schicht („90% ISolate lower layer“, Fa. Irvine) vorgelegt und vorsichtig mit 2,5 ml vorgewärmter oberer Schicht („50% ISolate

20 upper layer“, Fa. Irvine) überschichtet und im Wasserbad bei 37°C für < 1h vorgehalten. Der Gradient wird vorsichtig mit maximal 3 ml normalen (in Bezug auf Spermienanzahl, Motilität und Verflüssigung) Ejakulates überschichtet. Die Sedimentation der Spermien erfolgt bei 1000 x g für 25 Min bei Raumtemperatur. Mittels einer Glaskapillare werden beide Schichten bis kurz

25 oberhalb der Spermienpellets abgesaugt. Zum Auswaschen des ISolate-Gradienten werden die in je ca. 200 µl resuspendierten Spermienpellets in ein 15 ml Kunststoffröhrchen mit 12ml mHTF Medium (4mM NaHCO₃; 0,01% BSA; 37°C) überführt und die Spermien werden bei 1000 x g für 20 Min sedimentiert. Das Medium wird bis kurz über dem Pellet abgesaugt und mit mHTF Medium

30 Medium (4mM NaHCO₃; 0,01% BSA; 37°C) auf 1000 µl eingestellt. Die Anzahl der Spermien wird in einer Neubauer-Zählkammer bestimmt und für die folgende Kapazitation gegebenenfalls mit mHTF-Medium (4mM NaHCO₃; 0,01% BSA; 37°C) auf 4x10⁶ Spermien/150 µl eingestellt.

2.2. Kapazitation

Falls der Einfluss von Testsubstanzen auf die akrosomale Reaktion getestet werden soll, müssen die Spermien mit den Testsubstanzen vorinkubiert werden. Diese Vorinkubation (15 min im Wärmeschrank bei 37°C) ist notwendig, um das
5 Eindringen der Testsubstanzen in die Spermien vor Beginn der Kapazitation zu ermöglichen, d.h. eine Prä sättigung der Bindungsstellen im Spermium zu erreichen, insbesondere bei Substanzen, die schlecht durch die Membran gehen. Sie ist außerdem notwendig, da die Erhöhung der BSA-Konzentration bei der Kapazitation durch die hohe Lipidbindung des BSA zur Abnahme der
10 effektiven Testsubstanzkonzentration im Ansatz führen könnte.

Die Testsubstanzen werden in DMSO gelöst und mit mHTF-Medium (4mM NaHCO₃; 0,01% BSA; 37°C) verdünnt, so dass im finalen Kapazitationsansatz von 400 µl die DMSO-Konzentration 0.5% beträgt. Je 150 µl der temperierten obigen Testsubstanzlösung werden zu jeweils 150 µl Spermien suspension
15 pipettiert und für 15 min bei 37°C vorinkubiert. Die Kapazitation der Spermien wird gestartet durch Zugabe von 100 µl mHTF-Medium (88mM NaHCO₃; 4% BSA; 37°C). In dem finalen 400 µl Kapazitationsansatz beträgt die Spermienkonzentration 10x10⁶/ml, die Bicarbonatkonzentration 4 mM und die BSA-Konzentration 1%. Die Kapazitation erfolgt bei 37°C für 3 Stunden im
20 Wärmeschrank.

Zum Beenden der Kapazitation werden die Ansätze (je 400 µl) komplett in jeweils ein 15 ml Probenröhrchen mit 1,5 ml mHTF (4mM NaHCO₃; 37°C) überführt, 5 min bei 1000 x g zentrifugiert und der Überstand abgenommen. Mit diesem Schritt werden sowohl die hohe Proteinmenge als auch die Test-
25 Substanzen entfernt.

Beispiel 3. Flow cytometrische Bestimmung der akrosomalen Reaktion

3.1. Einleitung der akrosomalen Reaktion durch Ionophorbehandlung und gleichzeitige CD46-FITC-Färbung

30 Die akrosomale Reaktion (AR) des Spermiums wird durch die Bindung des Spermiums an die Zona pellucida (ZP) ausgelöst. Dabei werden aus dem Akrosom Enzyme freigesetzt, die es dem Spermium ermöglichen, durch die ZP bis zur Eizelle vorzudringen. Bei der AR kommt es beim Spermium zu einer

teilweisen Verschmelzung der Plasmamembran mit der äußeren akrosomalen Membran (OAM). Der Spermienkopf wird am Ende nur noch durch die innere akrosomale Membran (IAM) begrenzt. Nur an der IAM ist das CD46-Antigen nachweisbar.

5 *In vitro* lässt sich mit einer geeigneten Konzentration des Calcium-Ionophors A23187 an kapazitierten, aber nicht an unkapazitierten bzw. an durch Testsubstanzen an der Kapazitation gehemmten Spermien die akrosomale Reaktion induzieren. Mit Hilfe des FITC markierten Anti-CD46 Antikörpers (Fa. Pharmingen) gegen die IAM können die Akrosom -reagierten Spermien von den
10 Akrosom -intakten Spermien, bei denen die IAM nicht exponiert ist, im Flow Cytometer unterschieden werden. Durch die gleichzeitige Färbung der Spermien mit dem DNA-Farbstoff Ethidium Homodimer (EhD), der nur die DNA membran-defekter, also toter Zellen färbt, können die toten von den lebenden Spermien unterschieden werden.

15 Weil die Ionophorverdünnungen zum Auslösen der AR sehr instabil zu sein scheinen und für die gleichzeitige Färbung mit der CD46-FITC Lösung gemischt werden müssen, können die Lösungen nicht vor Versuchsbeginn angesetzt werden, sondern müssen während der Aufarbeitung der Kapazitationsansätze hergestellt werden.

20

Die Spermienpellets werden im Restüberstand resuspendiert und im Wasserbad (37°C) mit 450 µl mHTF (4mM NaHCO₃; 0,01% BSA; 37°C) verdünnt. 100 µl Aliquots der Spermien suspensionen werden in vorbereitete Proben-FACS-Flow-Röhrchen pipettiert (im Wasserbad). Zu den Spermien
25 werden 150 µl einer Lösung mit Ionophor und FITC-markiertem Anti-CD46 Antikörper pipettiert. Die Endkonzentration beträgt 800nM Ionophor und eine 1:125 Verdünnung des Anti-CD46-Antikörpers in mHTF (4mM NaHCO₃; 0,01% BSA; 37°C). Die Spermien werden darin für 30 min lichtgeschützt im Wasserbad bei 37°C inkubiert.

30 Die Inkubation wird durch Zugabe von 3,5 ml PBS [0,1% BSA] / Ansatz gestoppt, gefolgt von einer Zentrifugation für 5 min bei 700 x g (Raumtemperatur) und anschließendem Absaugen der Überstände. Nach der

Zentrifugation werden die Proben bis zur Messung auf der Wärmeplatte warmgehalten.

3.2. EhD-Färbung (zur Differenzierung der toten/lebenden akrosomal reagierten

5 Spermien)

Die Spermienpellets werden nach dem Absaugen mit je 500 µl frisch angesetzter EhD-Lösung (150 nM EhD in PBS [w/o BSA]; 37°C) versetzt. Die Proben können anschließend am Flow Cytometer (BD FACS Calibur) vermessen werden. Die Messung erfolgt bei einer Anregungswellenlänge des Lasers von 488nm, es werden 10000 Spermien pro Messung erfasst. Akrosomreagierte Spermien werden über CD46-FITC im Filter FL-1 bei 530nm gemessen. Tote Spermien werden mittels der EhD - DNA-Färbung im Filter FL-2 bei 634nm gemessen. Die Messkanäle werden zuvor entsprechend gegeneinander kompensiert.

15

3.3 Auswertung

Die Spermien werden als sehr einheitliche Zellpopulation in einem FSC-H (forward scatter) gegen SSC-H (sideward scatter) Dotplot ausgewählt. Da eine Zweifarbenfluoreszenzfärbung genutzt wird, erfolgt die Auswertung mit Hilfe der Quadrantenanalyse in einem FL-1 (EhD, X-Achse) vs. FL-2 (FITC-CD46, Y-Achse) Dotplot mit der ausgewählten Spermienpopulation aus dem FSC vs SSC Dotplot:

20

	Quadrant im FL-1 vs. FL-2 Dotplot	Färbung	Analyse
Q1 = UL	upper left	nur EhD	tote, nicht akrosom reagierte Spermien
Q2 = UR	upper right	EhD und FITC-CD46	tote, akrosom reagierte Spermien
Q3 = LL	lower left	ungefärbt	lebende, nicht akrosom reagierte Spermien
Q4 = LR	lower right	nur FITC-CD46	lebende, akrosom reagierte Spermien

25

Zur Berechnung der % induziert akrosomal reagierter Spermien (= „IAR[%]“) werden nur die lebenden Spermien aus Q3 und Q4 herangezogen und ihre Gesamtzahl gleich 100% gesetzt. IAR berechnet sich dann wie folgt:

$$IAR[\%] = \frac{LR \times 100}{LL + LR}$$

Ein Teil der Spermien reagiert bereits ohne Ionophorzugabe spontan akrosomal (= „SAR[%]“). Daher erfolgt immer auch eine Kontrollmessung gleichbehandelter Spermien ohne Ionophorzugabe. Die SAR berechnet analog zur
 5 IAR. Die wirklich durch das Ionophor ausgelöste akrosomale Reaktion (= „ARIC[%]“) berechnet sich als Differenz: ARIC = IAR – SAR.

Für die folgende Analyse des Einflusses unserer Inhibitoren auf die sAC vermittelte Kapazitation (gemessen als Fähigkeit des Spermiums zur Ionophor-induzierten akrosomalen Reaktion) wird der Prozentsatz akrosomal reagierter
 10 Spermien in der positiven Kapazitationskontrolle (= Inkubation mit mHTF-Medium mit 25mM NaHCO₃; 1% BSA ohne Prüfsubstanzen) = 100% gesetzt. Die Fähigkeit der mit den Prüfsubstanzen versetzten Spermien zur akrosomalen Reaktion wird relativ zu dieser maximalen akrosomalen Reaktion angegeben.

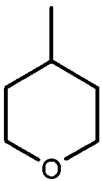
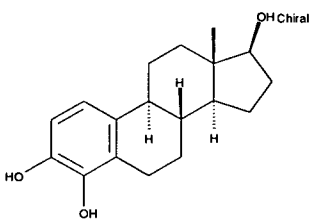
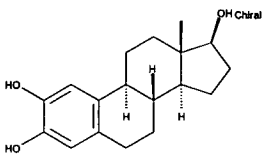
15 Verwendete Materialien

mHTF = modif. Human tubular fluid (Fa. Irvine Scientific), Dulbeccos's Phosphate-Buffered-Saline (Fa. Gibco) (mit Ca²⁺, Mg²⁺, 1 g/L D-Glucose, 36 mg/L Na-Pyruvate, w/o Phenolrot, w/o NaHCO₃); Rinderserumalbumin, Fraktion V (Fa. Fluka); Dimethylsulfoxid (DMSO), wasserfrei (Fa. Merck);
 20 Sodium Bicarbonate 7,5%ige Lsg.(893mM) (Fa. Irvine Scientific); Isolate-Gradient (Fa. Irvine Scientific); Ionophor-A23187 free acid, (Fa. Calbiochem); Ethidium Homodimer (EhD) (Fa. Molecular Probe), Mouse Anti Human CD46:FITC (Fa. Pharmingen).

25 Literaturzitat:

J. W. Carver-Ward, Human Reproduction Vol. 11, No. 9, pp:1923 ff, 1996
 High fertilization prediction by flow cytometric analysis of the CD46 antigen on the inner acrosomal membrane of spermatozoa
 O. J. D'Cruz, G. G. Haas, Fertility and Sterility Vol. 65, No. 4, pp: 843 ff, 1996
 30 Fluorescence-labeled fucolectins are superior markers for flow cytometric quantitation of the sperm acrosome reaction
 E. Nieschlag, H.M. Behre, Andrologie, Springer Verlag 1996

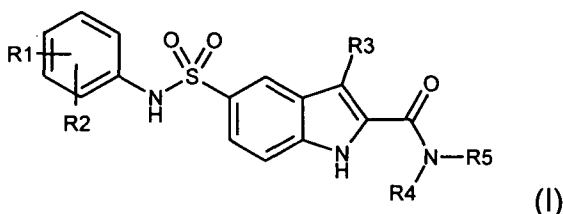
Beispiele:

#	R ⁴	IC ₅₀ (μM)
1		3
4	-CH ₂ -CHCH ₃ -OH	1,6
 4-OH-Östradiol		13
 2-OH-Östradiol		11

- Aus der Tabelle ist zu erkennen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in Bezug auf die Inhibition der löslichen Adenylatzyklase, ausgedrückt durch den IC₅₀-Wert, eine etwa 10-fach höhere Aktivität aufweisen als die bereits bekannten Catecholöstrogene (OH-Östradiole). Die Catecholöstrogene sind toxisch, daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen den bekannten Verbindungen weit überlegen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch etwa 10-fach potenter als die von Zippin vorgestellten Verbindungen.

Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



5 wobei

R^1 Wasserstoff, Halogen, CF_3 , C_3 - C_6 -Cycloalkyl, welches
gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach
substituiert ist, oder
die Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Acyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl,
10 C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Acyl- C_1 - C_6 -
Acyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Aryl- C_1 - C_6 -Alkyl oder CF_3 , in
der C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Acyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -
Alkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Acyl- C_1 - C_6 -Acyl,
15 C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Aryl oder C_1 - C_6 -Aryl- C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff,
Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, oder
die Gruppe Sulfonyl- C_1 - C_6 -Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano,

R^2 Halogen, CF_3 , C_3 - C_6 -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach
20 gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder
die Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Acyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl,
 C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Acyl- C_1 - C_6 -
Acyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Aryl- C_1 - C_6 -Alkyl oder CF_3 , in
der C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Aryl, C_1 - C_6 -Acyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -
25 Alkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Acyl- C_1 - C_6 -Acyl,
 C_1 - C_6 -Alkyl- C_1 - C_6 -Aryl oder C_1 - C_6 -Aryl- C_1 - C_6 -Alkyl gegebenenfalls
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff,
Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, oder
die Gruppe Sulfonyl- C_1 - C_6 -Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano,

- 5
10
15
20
25
30
- R^3 C_6-C_{12} -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Acyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann, oder mit C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, $CO_2-(C_1-C_6-Alkyl)$, $N-(C_1-C_6-Alkyl)_2$, $CO-NR^4R^5$ oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12} -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Acyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, $CO_2-(C_1-C_6-Alkyl)$, $N-(C_1-C_6-Alkyl)_2$, $CO-NR^4R^5$ oder CF_3 substituiert sein kann, oder C_3-C_6 -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, CF_3 , Hydroxy, Cyano, $CO_2-(C_1-C_6-Alkyl)$, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Acyl, $N-(C_1-C_6-Alkyl)_2$, $CO-NR^4R^5$ oder C_1-C_6 -Alkoxy substituiert sein kann,
- R^4 Wasserstoff, C_3-C_6 -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Acyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, C_6-C_{12} -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Acyl, C_1-C_6 -Alkoxy, $N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl$, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder C_5-C_{12} -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Acyl, C_1-C_6 -Alkoxy, $N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl$, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder C_1-C_6 -Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,
- R^5 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl- C_3-C_6 -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Acyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, C_3-C_6 -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist,

C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkoxy, N-C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, CF₃ oder Cyano substituiert ist, oder

C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkoxy, N-C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, CF₃ oder Cyano, substituiert ist, oder

C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, und,

R⁴ und R⁵ gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,

bedeuten,

sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R¹ Wasserstoff, Halogen, CF₃, C₃-C₆-Cycloalkyl, oder die Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Acyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl oder CF₃, in der C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Acyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl oder C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, oder die Gruppe Sulfonyl-C₁-C₆-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano,

R² Halogen, CF₃, C₃-C₆-Cycloalkyl, oder die Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Acyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₁-

- 5 C₆-Alkyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl oder CF₃, in der C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Acyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Acyl-C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkyl-C₁-C₆-Aryl oder C₁-C₆-Aryl-C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, oder die Gruppe Sulfonyl-C₁-C₆-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano,
- 10 R³ C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder CF₃ substituiert sein kann,
- 15 C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder mit CF₃ substituiert sein kann,
- 20 C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF₃, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder C₁-C₃-Alkoxy substituiert sein kann,
- R⁴ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist,
- 25 C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano substituiert ist, oder C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano, substituiert ist, oder
- 30 C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,

- 5 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl- C_3 - C_6 -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Acyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Acyl, C_1 - C_3 -Alkoxy oder CF_3 substituiert ist,
- 10 C_6 - C_{12} -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Acyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, N- C_1 - C_3 -Alkyl- C_1 - C_3 -Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder
- 15 C_5 - C_{12} -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Acyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, N- C_1 - C_3 -Alkyl- C_1 - C_3 -Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder
- C_1 - C_6 -Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

20

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 2, wobei

- R^1 Wasserstoff,
- 25 R^2 C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, CF_3 , Cyano, Brom, oder die Gruppe - OCF_3 , - SO_2 - CH_3 ,
- R^3 C_6 - C_{12} -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_3 -Acyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N- $(CH_3)_2$, CO_2 -(C_1 - C_3 -Alkyl), CO - NR^4R^5 oder CF_3 substituiert sein kann,
- 30 C_5 - C_{12} -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C_1 - C_6 -Alkyl,

C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NR⁴R⁵ oder mit CF₃ substituiert sein kann,
C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF₃, Cyano, C₁-
C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-
NR⁴R⁵ oder C₁-C₃-Alkoxy substituiert sein kann,

R⁴ Wasserstoff,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-
C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl,
welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy oder CF₃
substituiert ist,
C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-
Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano substituiert ist,
oder
C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-
C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano, substituiert
ist, oder
C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 3, wobei

R¹ Wasserstoff,

- R^2 C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Cyano, Brom, oder die Gruppe -OCF₃, -SO₂-CH₃ bedeutet und in para-Stellung steht,
- R^3 C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich
5 oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, Acetyl, Methoxy, Ethoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NHR⁵ oder CF₃ substituiert sein kann,
C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach,
gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C₁-C₃-Alkyl,
10 Acetyl, Methoxy, Ethoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH₃)₂, CO₂-(C₁-C₃-Alkyl), CO-NHR⁵ oder mit CF₃ substituiert sein kann,
C₃-C₆-Cycloalkyl,
- R^4 Wasserstoff,
- R^5 Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₆-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, C₁-
C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl,
welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
20 verschieden mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-Alkoxy oder CF₃ substituiert ist,
C₆-C₁₂-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-C₃-
Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano substituiert ist,
25 oder
C₅-C₁₂-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Acyl, C₁-
C₃-Alkoxy, N-C₁-C₃-Alkyl-C₁-C₃-Alkyl, CF₃ oder Cyano, substituiert
ist, oder
30 C₁-C₆-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,

bedeutet, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

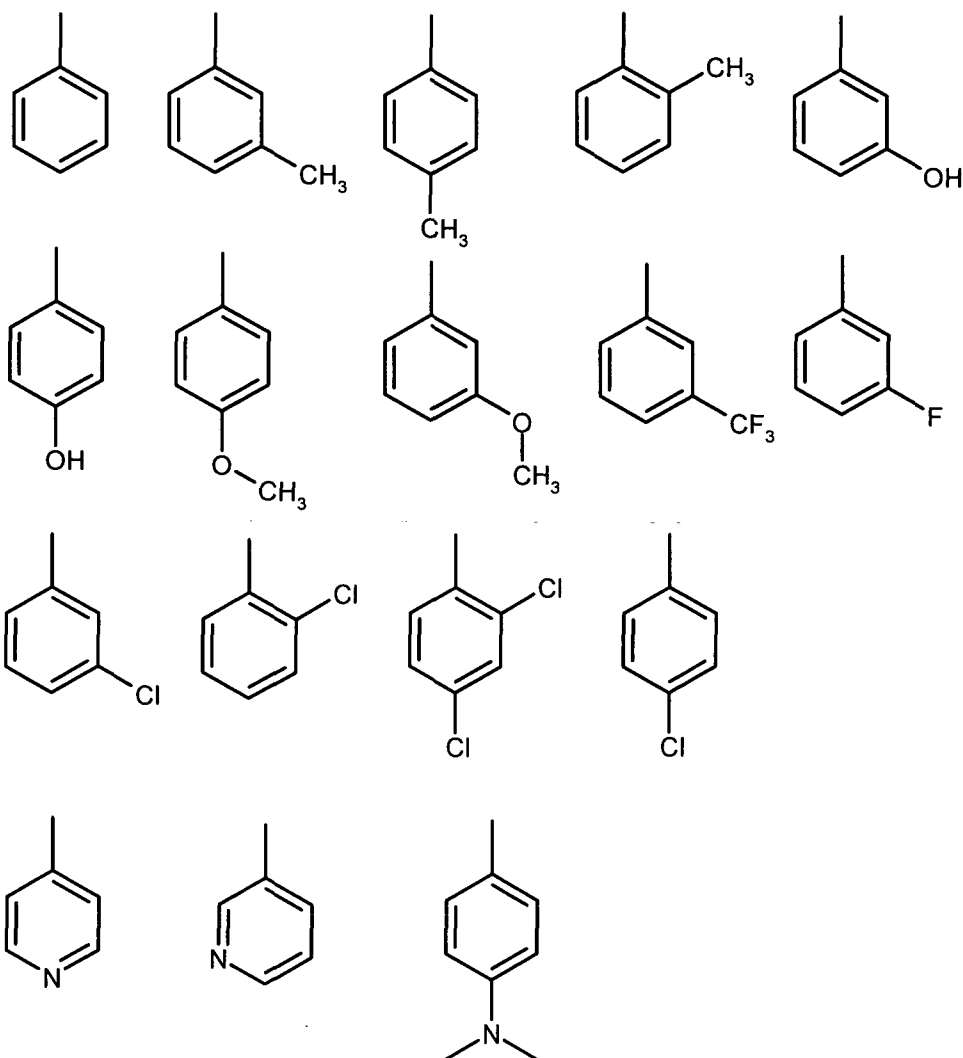
5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 4, wobei

R¹ Wasserstoff,

5

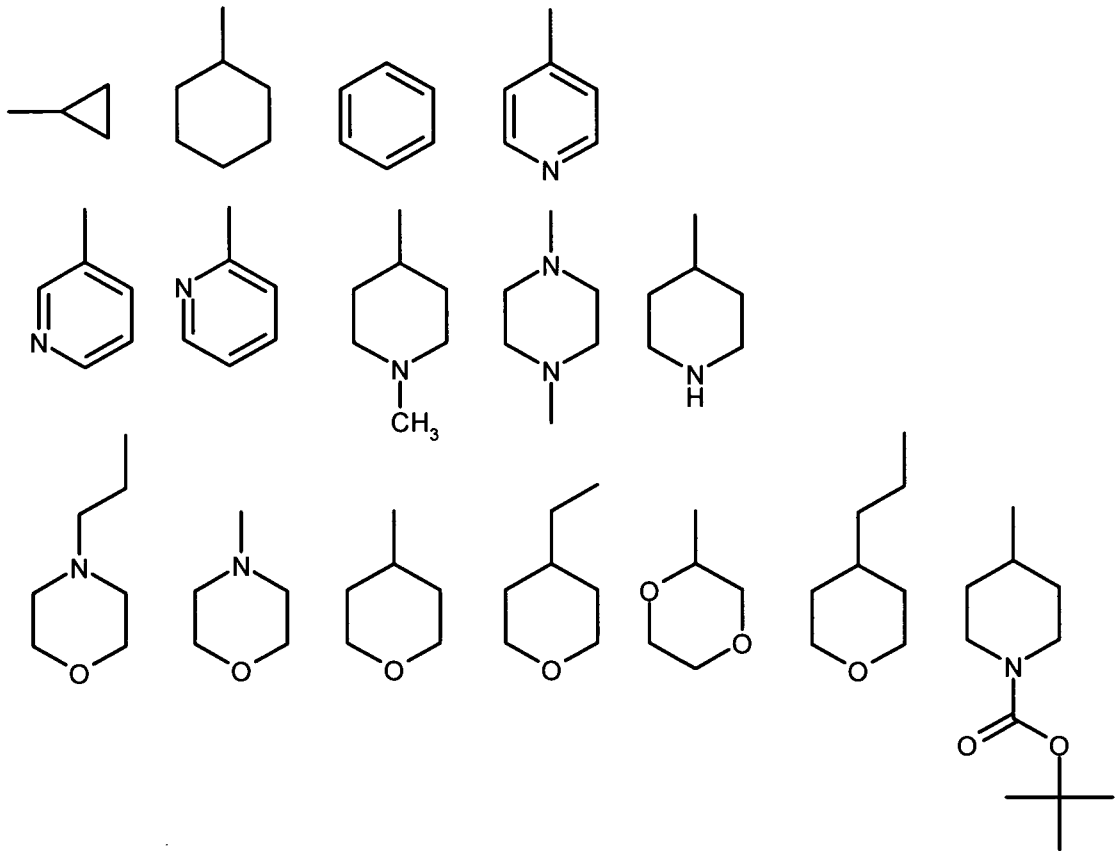
R² tertiär Butyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sek. Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF₃, -SO₂-CH₃ bedeutet und in para-Stellung steht,

10 R³ die Gruppe



R⁴ Wasserstoff,

R^5 Wasserstoff oder die Gruppe $-(CH_2)_m-N-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-NH-COCH_3$, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_2-OH$, $-CHCH_3-CH_2-OH$, wobei $m = 1-3$ ist,



5

bedeutet, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

10

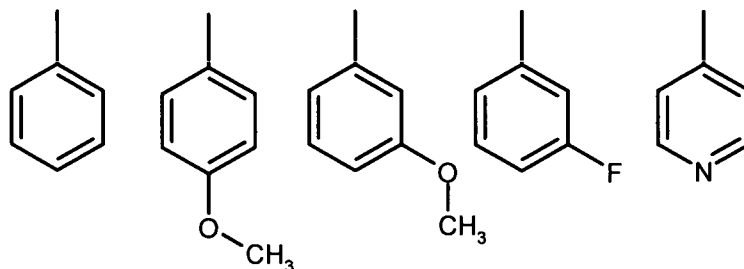
6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 5, wobei

R^1 Wasserstoff,

15 R^2 tertiär Butyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sek. Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe $-O-CF_3$, $-SO_2-CH_3$ bedeutet und in para-Stellung steht,

R³

die Gruppe



5

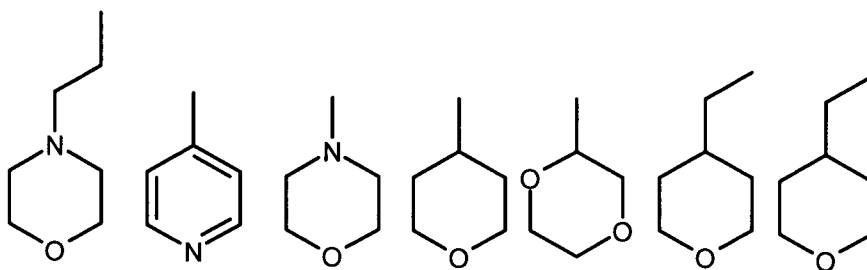
R⁴

Wasserstoff

R⁵

Wasserstoff oder die Gruppe, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$,
 $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-CHCH_3-CH_2-OH$,

10



bedeutet,

sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

15

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1-6, ausgewählt aus einer Gruppe, die folgende Verbindungen enthält:

20

1. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure(tetrahydro-pyran-4-yl)-amid
2. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
3. ($\pm$)-5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amid

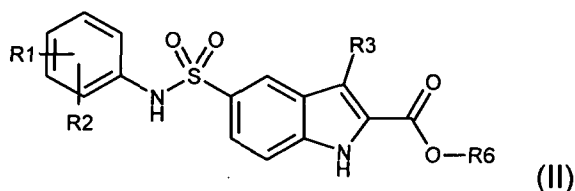
4. . (+)-5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-propyl)-amid
5. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-(3-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure(tetrahydro-pyran-4-yl)-amid
- 5 6. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-(3-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
7. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-(3-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure(tetrahydro-pyran-4-yl)-amid
8. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-(3-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-
- 10 carbonsäure(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
9. 5-(4-tert.-Butyl-phenylsulfamoyl)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure(pyridin-4-yl)-amid
- 15 8. Arzneimittel, die mindestens eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-7 enthalten.
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, in denen die Verbindung der allgemeinen
- 20 Formel 1 in einer wirksamen Dosis enthalten ist.
10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1-7 für die Herstellung von Arzneimitteln.
- 25 11. Arzneimittel gemäß Anspruch 10 für die Behandlung von Erkrankungen.
12. Arzneimittel gemäß Anspruch 11, wobei die Erkrankungen verursacht werden durch Störungen im cAMP Stoffwechsel.
- 30 13. Arzneimittel gemäß Anspruch 10 für die Kontrazeption.
14. Arzneimittel gemäß Anspruch 10 zur Inhibition der löslichen Adenylatzyklase.

15. Arzneimittel gemäß Anspruch 10 -14 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

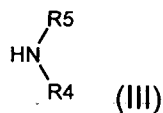
16. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch
5 1-7 in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale, vaginale und orale Applikation.

17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II,

10



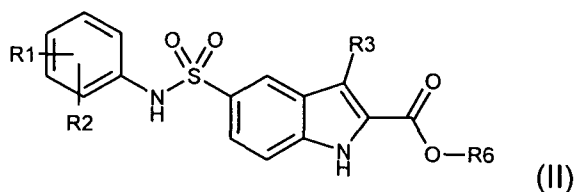
worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, und R^6 ein
Wasserstoff oder ein C_1 - C_6 -Akyrest sein kann, mit einem Amin der allgemeinen
15 Formel III



nach Spaltung gegebenenfalls benötigter Schutzgruppen zu den Verbindungen
der allgemeinen Formel (I) umgesetzt wird.

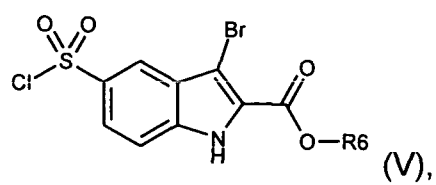
20

18. Zwischenprodukte
der allgemeinen Formel (II)



25 worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, und R^6 ein
Wasserstoff oder ein C_1 - C_6 -Akyrest sein kann,

der allgemeinen Formel (V)



und der allgemeinen Formel (VII)

5

