

(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
26. Januar 2012 (26.01.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/010577 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

JAUTELAT, Rolf [DE/DE]; Zur Pumpstation 35, 42781
Haan (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/062311

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BAYER PHARMA AKTI-
ENGESSELLSCHAFT**; Law and Patents, Patents and Li-
censing, 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Juli 2011 (19.07.2011)

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, 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, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2010 031 665.2 22. Juli 2010 (22.07.2010) DE

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

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **FOLLMANN, Mar-
kus** [DE/DE]; Ringstr. 61, 42489 Wülfrath (DE).
STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Str.109, 42651 Solingen (DE). **REDLICH, Gorden** [DE/
DE]; Schadowstraße 50, 44799 Bochum (DE). **ACKER-
STAFF, Jens** [DE/DE]; Schliemannstrasse 15, 10437
Berlin (DE). **GRIEBENOW, Nils** [DE/DE]; Kurfürsten-
str. 39, 41541 Dormagen (DE). **KNORR, Andreas** [DE/
DE]; Trillser Graben 10, 40699 Erkrath (DE). **WUN-
DER, Frank** [DE/DE]; Schwarzer Weg 251, 42117 Wup-
pertal (DE). **LI, Volkhard Min-Jian** [DE/DE]; Im Wie-
sengrund 40, 42553 Velbert (DE). **SCHIROK, Hartmut**
[DE/DE]; Pestalozzistr. 39a, 40764 Langenfeld (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) **Title:** SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND OXAZINANONES AND USE THEREOF

(54) **Bezeichnung :** SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE UND OXAZINANONE UND IHRE VERWENDUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to novel, substituted oxazolidinones and oxazinanones, a method for producing them, and the use thereof alone or in combinations for treating and/or preventing diseases, as well as to their use for producing medicaments for treating and/or preventing diseases, in particular for treating and/or preventing cardiovascular diseases.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, substituierte Oxazolidinone und Oxazinanone, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



WO 2012/010577 A1

Substituierte Oxazolidinone und Oxazinanone und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, substituierte Oxazolidinone und Oxazinanone, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch Kohlenmonoxid (CO) ist in der Lage, an das Eisen-Zentralatom des Häms zu binden, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion, der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Arteriosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Thrombosen, Schlaganfall und sexueller Dysfunktion führen kann.

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Bio-

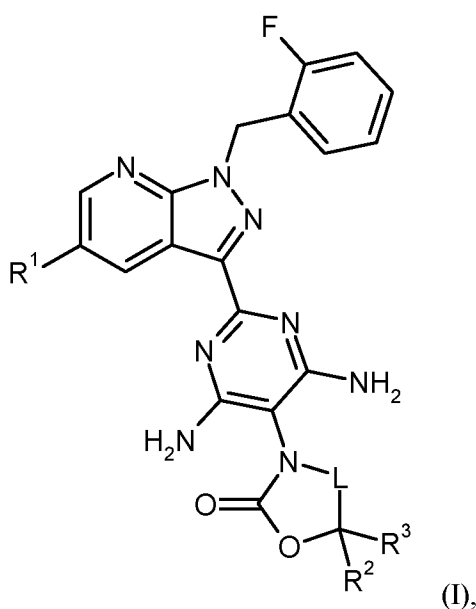
konversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriff am Eisen-Zentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

- In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol [YC-1; Wu et al., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch et al., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], Fettsäuren [Goldberg et al., *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279], Diphenyliodonium-hexafluorophosphat [Pettibone et al., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], Isoiquiritigenin [Yu et al., *Brit. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587] sowie verschiedene substituierte Pyrazol-Derivate (WO 98/16223).

Als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase werden in WO 00/06569 annellierte Pyrazol-Derivate und in WO 03/095451 Carbamat-substituierte 3-Pyrimidiny-Pyrazolopyridine offenbart. WO 02/042299 beschreibt Lactam-substituierte Pyrazolopyridine zur Behandlung von Herzkreislauferkrankungen.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Substanzen, die als potente Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, eine verbesserte Löslichkeit in wässrigen Medien aufweisen und ein gleiches oder verbessertes therapeutisches Profil gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



L für (C₁-C₃)-Alkandiyl steht,

wobei (C₁-C₃)-Alkandiyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl und (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,

5 R² für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,

R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln
10 und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische
15 Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure,
20 Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze
25 üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.
30

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder
10 Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die
15 vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer
20 anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope
25 inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität
30 der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem

Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

- 5 Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

- 10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl.

- 15 Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen divalenten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Methylen, Ethan-1,2-diyl und Propan-1,3-diyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

- 20 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

- L für Methylen oder Ethan-1,2-diyl steht,
- R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,
- 25 R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für Methylen steht,

R¹ für Wasserstoff steht,

R² für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher L für Methylen steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher L für Methylen oder Ethan-1,2-diyl steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für Wasserstoff steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für Fluor steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15 Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R² für Wasserstoff oder Methyl steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

25 Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R² für Methyl steht,

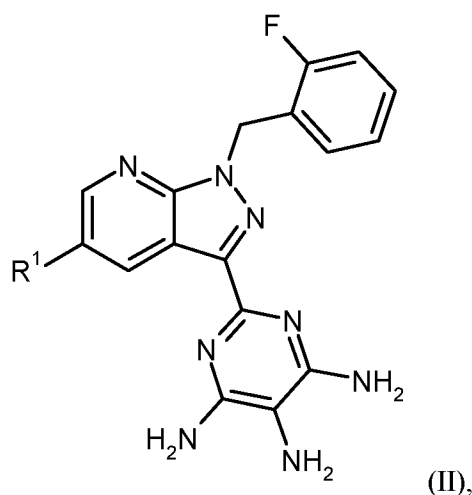
R³ für Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen
5 angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen
der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

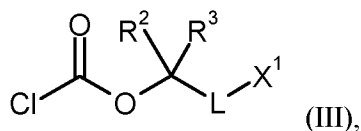
Besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugs-
bereiche.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ver-
10 bindungen der Formel (I) dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit der Verbindung der Formel
(III)

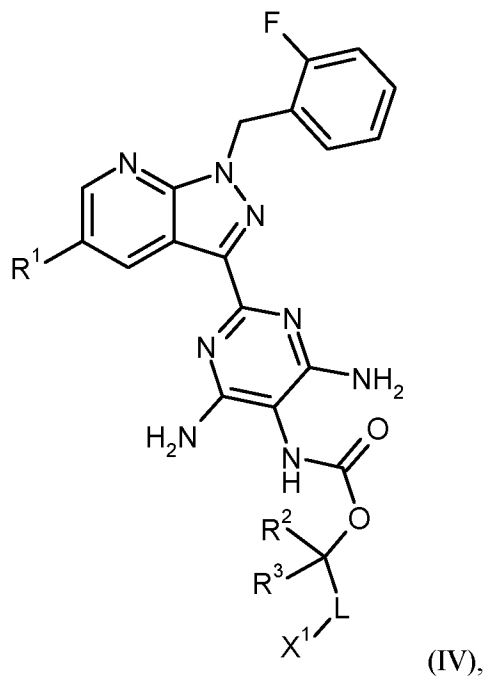


15

in welcher L, R² und R³ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

X¹ für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Meyslat, Tosylat oder Halogen,
insbesondere Chlor oder Brom, steht

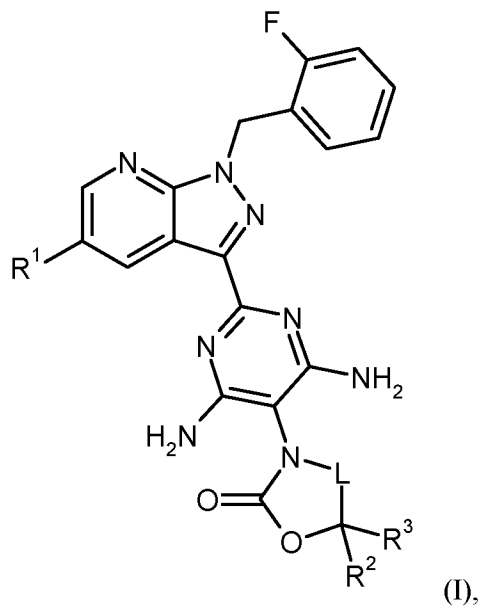
zu einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher L , R^1 , R^2 , R^3 und X^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base

5 zu einer Verbindung der Formel (I)



in welcher L , R^1 , R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

cyclisiert,

und gegebenenfalls die resultierenden Verbindungen der Formel (I) mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) sind beispielsweise Alkohole wie
5 Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-
10 Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dichlormethan

Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) sind Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder
15 Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en (DBN). Bevorzugt ist Pyridin.

Die Reaktion (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -10°C bis
20 +30°C, bevorzugt bei 0°C bis +20°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) $\rightarrow$ (I) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan,
25 Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso ist es
30 möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist THF.

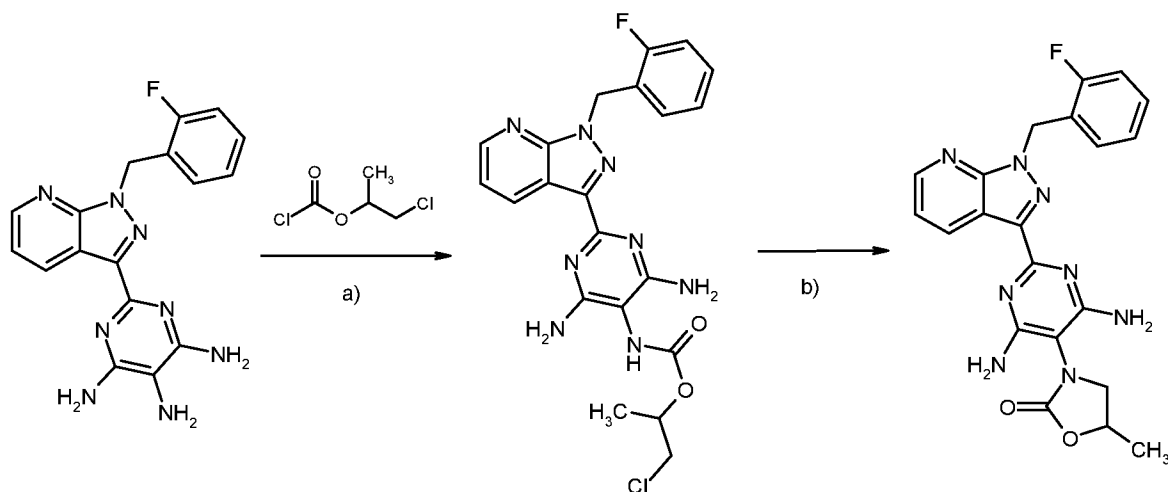
Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (IV) $\rightarrow$ (I) sind Alkalihydride wie Kaliumhydrid oder Natriumhydrid, Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-

- hydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kaliumbis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder organische Amine wie
- 5 Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt ist Natriumbis-(trimethylsilyl)amid.

Die Reaktion (IV) $\rightarrow$ (I) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -10°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei 0°C bis $+20^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 10 Das beschriebene Herstellverfahren kann durch das folgende Syntheschema (Schema 1) beispielhaft verdeutlicht werden:

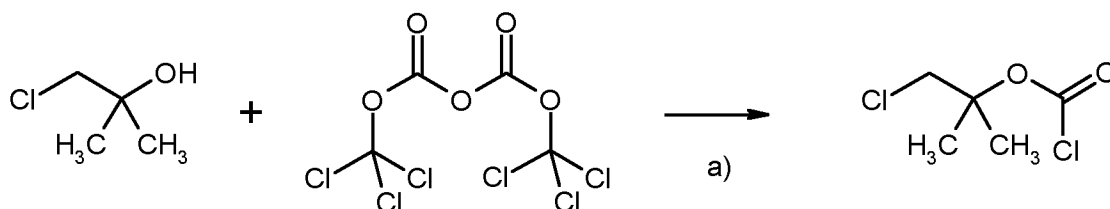
Schema 1



[a): Pyridin, CH_2Cl_2 ; c): NaHMDS, THF].

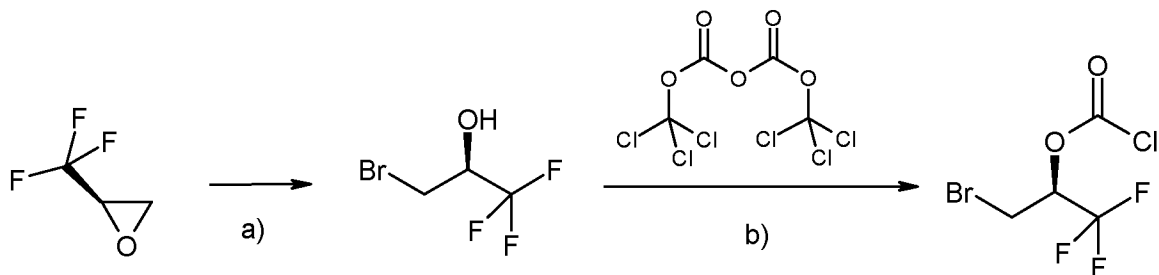
- 15 Die Verbindungen der Formel (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren oder wie in den folgenden Syntheschemata (Schema 2 und 3) beispielhaft gezeigt, hergestellt werden:

Schema 2



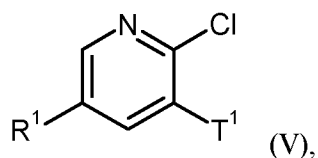
[a): CH_2Cl_2 , Pyridin].

Schema 3



[a): Magnesiumbromid, Diethylether; b): Pyridin, THF].

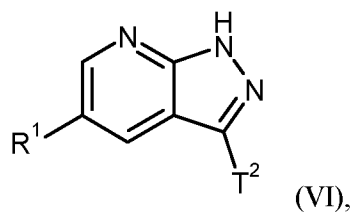
- 5 Die Verbindungen der Formel (II) sind literaturbekannt (siehe z.B. WO 03/095451, Beispiel 8A) oder können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel (V)



in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

T^1 für Formyl oder Cyano steht,

- 10 in einem inerten Lösungsmittel mit Hydrazinhydrat zu einer Verbindung der Formel (VI)



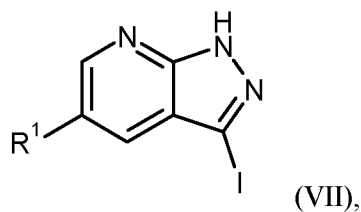
in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

T^2 für Wasserstoff oder Amino steht,

zyklisiert, diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel mit einer geeigneten Iod-Quelle in eine

- 15 Verbindung der Formel (VII)

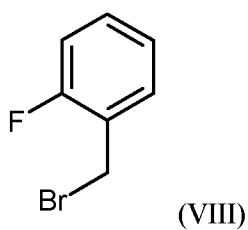
- 12 -



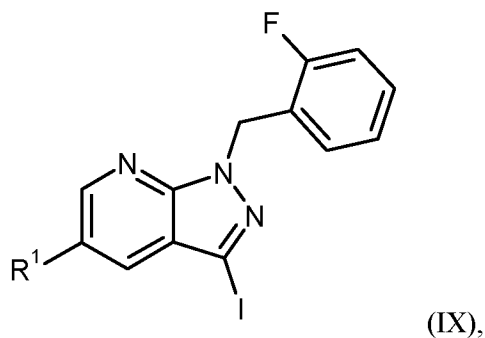
in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt, diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit der Verbindung der Formel (VIII)

5

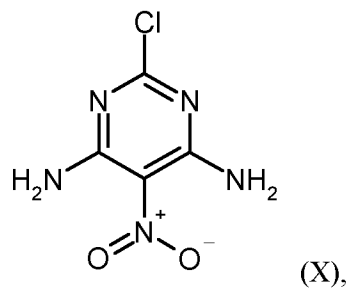


zu einer Verbindung der Formel (IX)

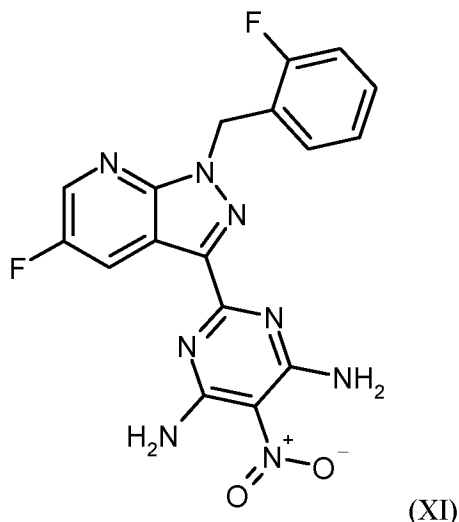


in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Hexabutylzinn und einem
 10 geeigneten Palladiumkatalysator unter intermediärer Bildung einer Zinnspecies mit der Verbindung der Formel (X)



zur Verbindung der Formel (XI)



umsetzt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit einem geeigneten Reduktionsmittel reduziert.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) → (VI) sind Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, tert.-Butanol oder 1,2-Ethandiol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist 1,2-Ethandiol.

Die Reaktion (V) → (VI) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +60°C bis +200°C, bevorzugt bei +120°C bis +180°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für die Umsetzung (VI) → (VII) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin oder Acetonitril. Bevorzugt sind DMF.

Die Reaktion (VI) → (VII) wird im Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Wenn T² in Formel (VI) für Amino steht, erfolgt die Umsetzung (VI) → (VII) unter Bildung des entsprechenden Diazoniumsalzes durch Umsetzung in Gegenwart einer geeigneten Lewis-Säure mit

Isopentylnitrit, und die direkt anschliessende Umsetzung mit Natriumiodid in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei 0°C bis $+20^{\circ}\text{C}$. Geeignete Lewis-Säuren sind Bortrifluorid-Diethylether-Komplex, Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN), Zinn(II)chlorid, Lithiumperchlorat, Zink(II)chlorid, Indium(III)chlorid oder Indium(III)bromid. Bevorzugt ist

5 Bortrifluorid-Diethylether-Komplex.

Wenn T^2 in Formel (VI) für Wasserstoff steht, erfolgt die Bildung von Formel (VII) durch Umsetzung mit Iod in Gegenwart einer geeigneten Base in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+80^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von $+40^{\circ}\text{C}$ bis $+60^{\circ}\text{C}$. Geeignete Basen sind Alkalihydroxide wie Kalium-, Lithium- oder Natriumhydroxid, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium-

10 oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat. Bevorzugt ist Natriumhydroxid in einem Gemisch aus Wasser und Dioxan.

Inerte Lösungsmittel für die Umsetzung (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril. Bevorzugt ist DMF.

15

Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) sind Alkalihydride wie Kaliumhydrid oder Natriumhydrid, Alkalicarbonat wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-

20 7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt ist Cäsiumcarbonat.

25

Die Reaktion (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei $+10^{\circ}\text{C}$ bis $+25^{\circ}\text{C}$, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasser-

30

stoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril, Sulfolan oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist

5 Dioxan.

Als Palladium-Katalysator für den Verfahrensschritt (IX) + (X) → (XI) ist beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)-acetat, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Dichlormethan-Komplex, gegebenenfalls in

10 Verbindung mit zusätzlichen Phosphanliganden wie beispielsweise (2-Biphenyl)di-*tert*-butylphosphin, Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(1-methylethyl)biphenyl-2-yl]phosphan (XPHOS), Bis(2-phenylphosphinophenyl)ether (DPEphos) or 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos) [vgl. z.B. Hassan J. et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)] geeignet.

Die Reaktion (IX) + (X) → (XI) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis

15 +180°C, bevorzugt bei +50°C bis +120°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Reduktion (XI) → (II) erfolgt in Gegenwart eines geeigneten Katalysators in einem inerten Lösungsmittel, in einem Temperaturbereich von +20°C bis +40°C unter Wasserstoff-Normaldruck.

20 Inerte Lösungsmittel für die Reduktion (XI) → (II) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol oder *tert*-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich,

25 Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind DMF und Pyridin.

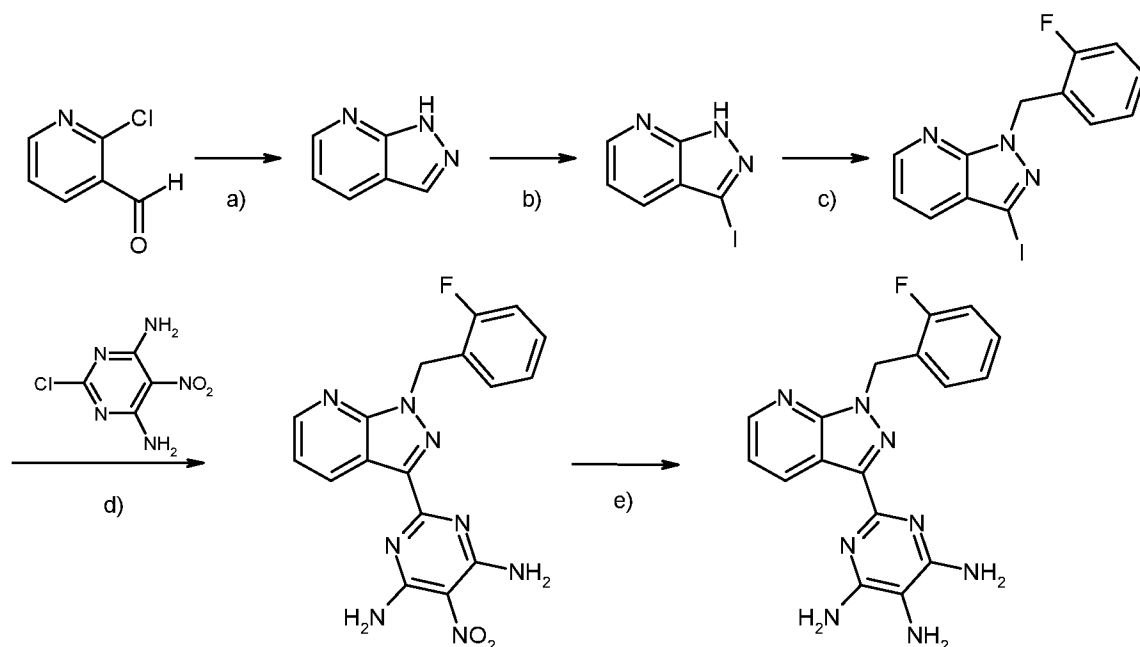
Geeignete Katalysatoren für die Umsetzung (XI) → (II) sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Platin auf Kohle, Palladiumhydroxid oder Raney-Nickel.

Die Reduktion (XI) → (II) kann alternativ mit einem Metall bzw. Metallsalz wie beispielsweise Eisen, Zink oder Zinn(II)chlorid in einer geeigneten Säure wie beispielsweise Chlorwasserstoff/

30 Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Essigsäure in einem Temperaturbereich von +20°C bis +140°C erfolgen.

Das beschriebene Herstellverfahren kann durch das folgende Syntheschema (Schema 4) beispielhaft verdeutlicht werden:

Schema 4

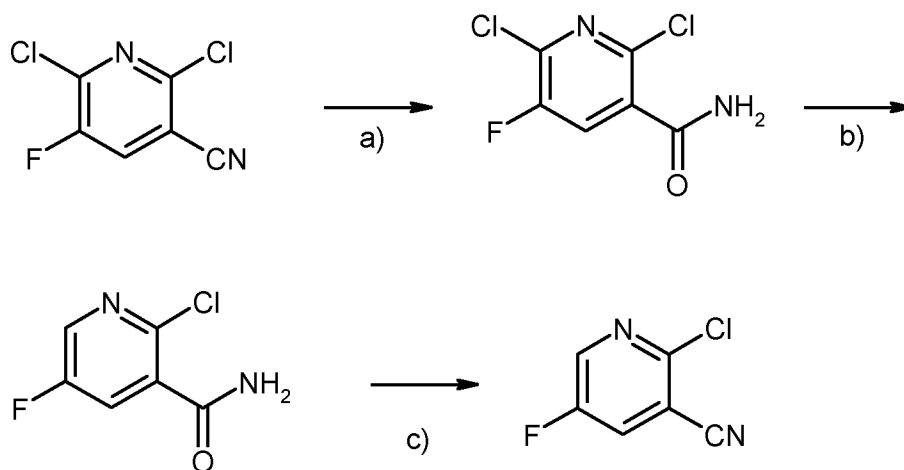


- 5 [a): Hydrazinhydrat, 1,2-Ethandiol; b): Iod, THF; c): 2-Fluorbenzylbromid, Cs_2CO_3 , DMF; d): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Hexabutyldizinn; e) H_2 , Pd-C].

Die Verbindungen der Formel (IV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt [vgl. z.B. Winn M., *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2676-7688; EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP 1626045-A1; WO 2009/018415], kann in Analogie zu literaturbekannten Verfahren oder wie im nachstehenden

- 10 Syntheschema gezeigt (Schema 5) hergestellt werden:

Schema 5



[a): Schwefelsäure; b): Zink, Methanol, Eisessig; c): Trifluoressigsäureanhydrid, Dichlormethan].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als potente Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und zeigen eine verbesserte Löslichkeit in wässrigen Medien. Sie besitzen wertvolle
5 pharmakologische Eigenschaften, und eignen sich daher zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken eine Gefäßrelaxation und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und führen zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylat-
10 cyclase und einen intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (endothelium-derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazin-Derivate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardio-
15 vaskulären, pulmonalen, thromboembolischen und fibrotischen Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher in Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck, akute und chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der
20 Kammern sowie Überleitungsstörungen wie beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden Grad I-III (AB-Block I-III), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhofs und des Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentrytachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, von akutem Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Schock wie kardiogenem Schock, septischem Schock und anaphylaktischem Schock, Aneurysmen, Boxerkardiomyopathie (premature ventricular contraction (PVC)), zur
25 Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transitorischen und ischämischen Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der
30 Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, peripheren Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie,

Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminale Angioplastien (PTA), transluminale Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, sowie mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), sowie zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion und weiblicher sexueller Dysfunktion eingesetzt werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen, Hypolipoproteinämien, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien, Hypercholesterolemien, Abetalipoproteinämie, Sitosterolemie, Xanthomatose, Tangier Krankheit, Fettsucht (Adipositas), Fettleibigkeit (Obesitas) und von kombinierten Hyperlipidämien sowie des Metabolischen Syndroms eingesetzt werden.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, Gangren, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose, rheumatischen Erkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung verwendet werden.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung urologischer Erkrankungen wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostata-Hyperplasie (BPH), benigne Prostata Vergrößerung (BPE), Blasenentleerungsstörung (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS, einschließlich Felines Urologisches Syndrom (FUS)), Erkrankungen des Urogenital-Systems einschliesslich neurogene überaktive Blase (OAB) und (IC), Inkontinenz (UI)

wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress-, oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UII, SUI, OUI), Beckenschmerzen, benigne und maligne Erkrankungen der Organe des männlichen und weiblichen Urogenital-Systems.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von akuter und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chronischem Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Niereninsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Niereninsuffizienz, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutaminsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen, pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), umfassend mit Linksherzerkrankung, HIV, Sichelzellanämie, Thromboembolien (CTEPH), Sarkoidose, COPD oder Lungenfibrose assoziierte pulmonale Hypertonie, der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem) und der zystischen Fibrose (CF).

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie "Mild cognitive impairment", altersassoziierten Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierten Gedächtnisverlusten, vaskulärer Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt ("post stroke dementia"), post-traumatischem Schädel-Hirn-Trauma, allgemeinen Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'scher Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's-Syndroms, Parkinson'scher Krankheit, progressiver nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntington'scher Krankheit, Demyelinisation, Multipler Sklerose, Thalamischer Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentral-nervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar. Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen und Tinnitus eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Sepsis (SIRS), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn's Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer

Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Sklerodermie, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitroretinopathie und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukom-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls kosmetisch bei alternder und verhornender Haut eingesetzt werden.

Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Hepatitis, Neoplasma, Osteoporose, Glaukom und Gastroparese geeignet.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen,

Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung
5 einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen
10 Erkrankungen und Arteriosklerose, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.
15 Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2 und/oder 5, insbesondere PDE 5-
20 Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;
- antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-
25 Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika; und/oder
- den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-
30 Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten,

Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.

Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen
5 verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
10 in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Dabigatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

25 Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
5 in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol,
10 Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, verabreicht.

15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan,
20 Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
25 in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton oder Eplerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Schleifendiuretikum, wie beispielsweise Furosemid, Torasemid, Bumetanid und Piretanid, mit kaliumsparenden Diuretika wie beispielsweise Amilorid und
30 Triamteren, mit Aldosteronantagonisten, wie beispielsweise Spironolacton, Kaliumcanrenoat und

Eplerenon sowie Thiaziddiuretika, wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid, und Indapamid, verabreicht.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie
5 HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
10 in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Dalcetrapib, BAY 60-5521, Anacetrapib oder CETP-vaccine (CETi-1), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitrome (CGS 26214), verabreicht.

15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
20 in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone
30 oder Rosiglitazone, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
5 in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
10 in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-
15 635, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungs-
20 gemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal,
25 sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungs-
30 gemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die

erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende
5 Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer
10 Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu
15 applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat,
25 Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa
30 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

- 10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen und Akronyme:**

aq.	wässrige Lösung
ber.	Berechnet
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
gef.	Gefunden
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
konz.	konzentriert
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd ₂ dba ₃	Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
XPPOS	Dicyclohexyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-phosphin

LC/MS-Methoden:**Methode 1 (LC-MS):**

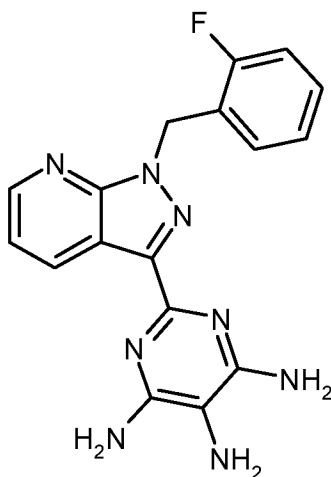
Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

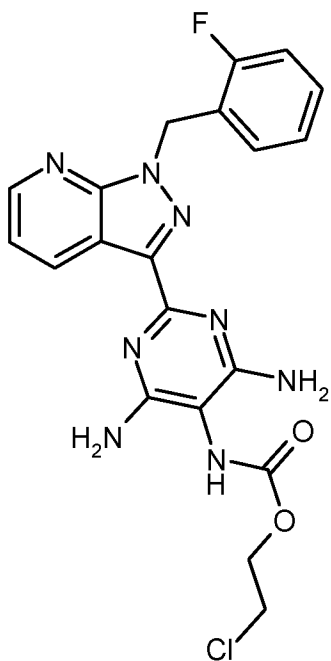
2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,5,6-triamin



- 5 Die Synthese dieser Verbindung ist beschrieben in WO 03/095451, Beispiel 8A.

Beispiel 2A

2-Chlorethyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamate

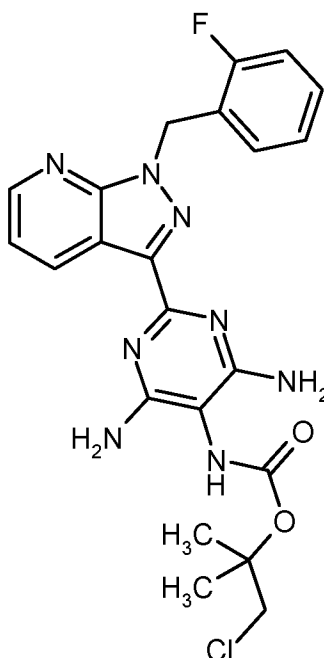


1.50 g (4.281 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A wurden in 15 ml Dichlormethan und 15 ml Pyridin gelöst und auf 0°C gekühlt. Danach wurde unter Rühren 612 mg (4.281 mmol) Chlorameisensäure-2-chlorethylester zugegeben. Anschliessend wurde auf RT erwärmt und 12h bei dieser Temperatur gerührt. Der Ansatz wurde danach auf Eiswasser gegossen und zweimal mit 5 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 1.031 g (52 % d. Th.) der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min; MS (EIpos): $m/z = 457$ $[M+H]^+$.

Beispiel 3A

10 1-Chlor-2-methylpropan-2-yl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamat



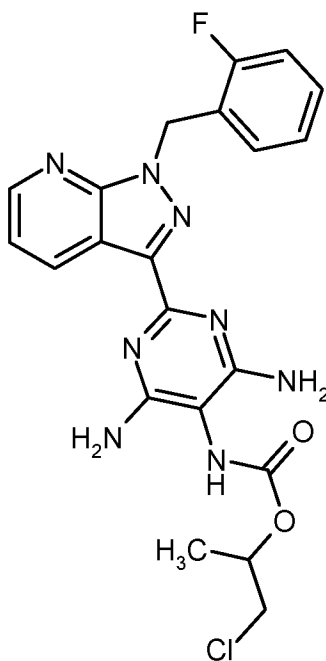
175 μ l (1.713 mmol) 1-Chlor-2-methyl-2-propanol wurden in 6 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 169 mg (0.571 mmol) Bis(trichlormethyl)carbonat versetzt und auf 0°C abgekühlt. Danach wurden 15 110 μ l (1.37 mmol) Pyridin zugetropft und es wurde 30 min bei 0°C gerührt. Anschliessend wurden 400 mg (1.142 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A zugegeben und danach 2.93 ml (36.26 mmol) Pyridin. Es wurde weitere 30 min bei 0°C gerührt. Anschliessend wurden in einem separaten Kolben 87 μ l (0.856 mmol) 1-Chlor-2-methyl-2-propanol in 3 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 85 mg (0.285 mmol) Bis(trichlormethyl)carbonat versetzt. Nach Zugabe von 55 μ l (0.685 mmol) Pyridin 20 wurde 30 min bei 0°C gerührt und die so hergestellte Lösung zum weiter oben beschriebenen Ansatz zugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren bei 0°C wurde der Ansatz durch Zugabe von 10 ml

gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 500 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min; MS (EIpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

Beispiel 4A

1-Chlorpropan-2-yl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamat

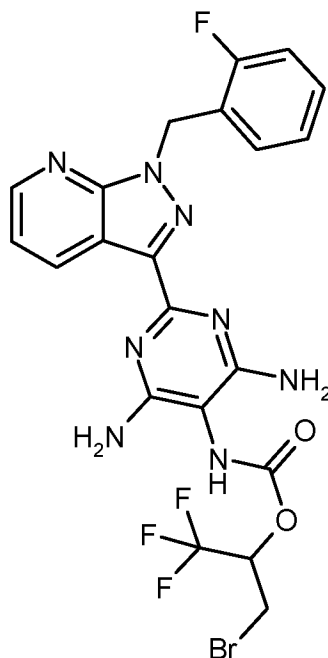


- 10 Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 3A hergestellt. Man erhielt ausgehend von 400 mg (1.142 mmol) Beispiel 1A 469 mg (87 % d. Th.) der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.82$ min; MS (EIpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

Beispiel 5A

- 15 3-Brom-1,1,1-trifluorpropan-2-yl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamat



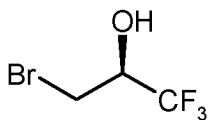
0.888 ml (8.563 mmol) 3-Brom-1,1,1-trifluor-2-propanol wurden in 22 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 952 mg (3.211 mmol) Bis(trichlormethyl)carbonat versetzt und auf 0°C abgekühlt. Danach wurden 0.519 ml (6.422 mmol) Pyridin zugetropft und es wurde 1h bei 0°C gerührt. Anschliessend wurden 1.5 g (4.281 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A gelöst in Pyridin (11 ml) zugegeben und es wurde weitere 30 min bei 0°C gerührt. Nach weiteren 12 h bei RT wurde der Ansatz durch Zugabe von 30 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol-Gradient) gereinigt. Man erhielt 532 mg (21 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min; MS (EIpos): $m/z = 570$ $[M+H]^+$.

Beispiel 6A

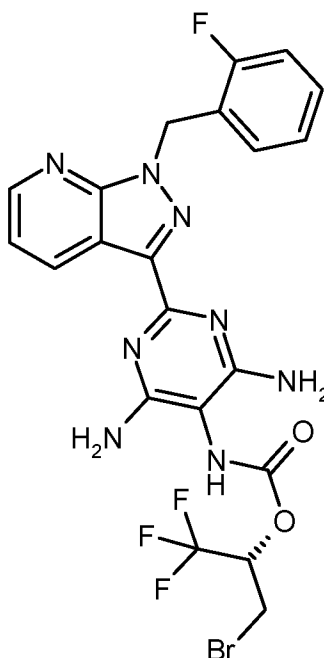
(2S)-3-Brom-1,1,1-trifluorpropan-2-yl- $\{4,6$ -diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamat

Stufe a): (2S)-3-Brom-1,1,1-trifluorpropan-2-ol



1.00 g (5.431 mmol) Magnesiumbromid wurden in Diethylether (30 ml) vorgelegt und danach langsam mit 608 mg (5.431 mmol) R-(+)-1,1,1-Trifluor-2,3-epoxypropan versetzt. Nach Zugabe wurde 1h zum Rückfluss erhitzt, abgekühlt, auf Eiswasser gegossen und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch dreimal
 5 mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum (bis 500 mbar) eingeeengt. Man erhielt 1.11 g der Zwischenstufe, welche in Stufe b) direkt weiter umgesetzt wurde.

Stufe b): (2S)-3-Brom-1,1,1-trifluorpropan-2-yl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamate



10

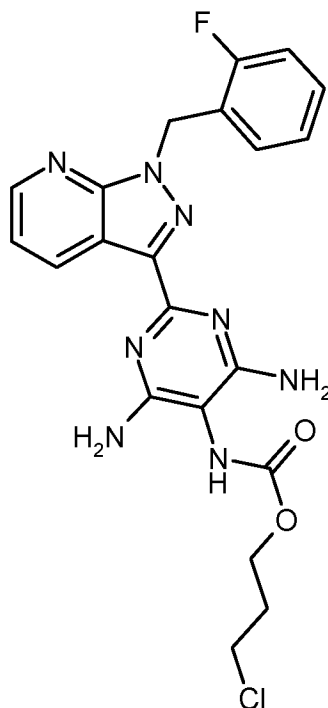
Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 5A hergestellt. Man erhielt ausgehend von 400 mg (1.142 mmol) Beispiel 1A 201 mg (31 % d. Th.) der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.91$ min; MS (EIpos): $m/z = 570$ $[M+H]^+$.

15 Beispiel 7A

3-Chlorpropyl-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamate

- 36 -

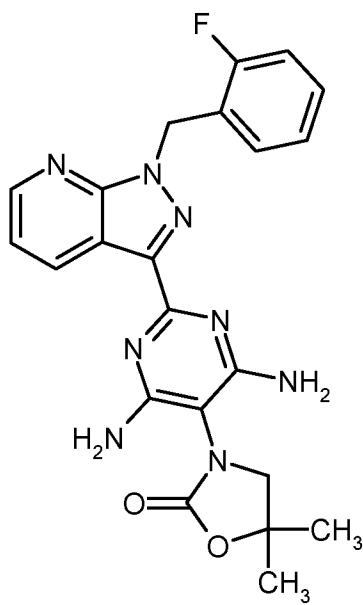


300 mg (0.856 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A wurden in 9 ml Pyridin vorgelegt und mit 175 mg (1.113 mmol) Chlorameisensäure-3-chlorpropylester versetzt. Man ließ 3h bei RT rühren. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man versetzte den Rückstand mit wenig
5 Methanol. Das Produkt kristallisierte, wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 383 mg (93 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.86$ min; MS (Elpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-on



5

500 mg (1.033 mmol) der unter Beispiel 3A hergestellten Verbindung wurden in THF (10 ml) gelöst und bei 0°C mit 1.033 ml einer 1M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)amid in THF versetzt. Nach 5-10 min Rühren bei 0°C wurde der Ansatz durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) – Gradient). Es wurden 329 mg der Titelverbindung erhalten (71 % d. Th.).

10

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.83$ min; MS (Eipos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$.

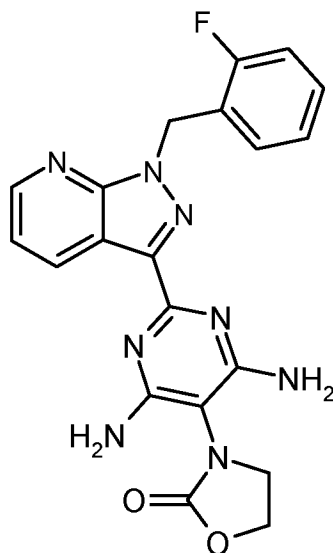
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.55 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.44 (s br, 4H) 7.10-7.14 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 8.61 (dd, 1H), 9.08 (dd, 1H).

15

Beispiel 2

3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-1,3-oxazolidin-2-on

- 38 -



Die Verbindung wurde ausgehend von 1.109 mg (2.427 mmol) Beispiel 2A in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Es wurden 362 mg der Titelverbindung erhalten (35 % d. Th.).

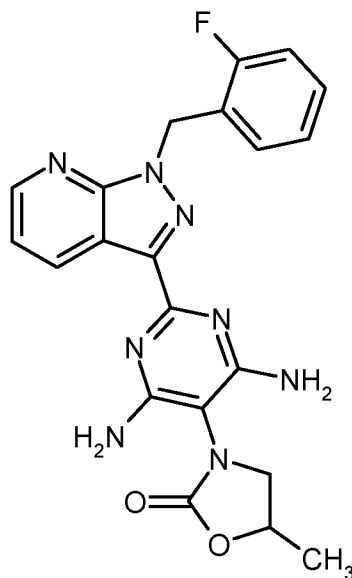
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.73$ min; MS (Eipos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.63-3.67 (m, 2H), 4.40-4.44 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.60 (s br, 4H) 7.12-7.14 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 8.61 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H).

Beispiel 3

- 3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-on (Racemat)
- 10

- 39 -



Die Verbindung wurde ausgehend von 467 mg (0.992 mmol) Beispiel 4A in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Es wurden 209 mg der Titelverbindung erhalten (48 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min; MS (Eipos): $m/z = 435$ $[M+H]^+$.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46 (d, 3H), 3.65 (t, 1H), 4.85-4.94 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.53 (br s, 2H), 6.63 (br s, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.60 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).

Trennung in Enantiomere:

- 186 mg des erhaltenen Racemats wurden mittels präparativer HPLC (Laufmittel: (Isohexan:Ethanol
10 + 0.2% Diethylamin 50/50, Fluss 15ml/min, Temperatur 45°C, Wellenlänge: 220 nM) an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD-H, 5 μM 250*20 mm) in die Enantiomere aufgetrennt.

Beispiel 3-1 (Enantiomer 1)

Ausbeute: 101 mg

- ee > 99% (analytische HPLC: (Laufmittel: (Isohexan:Ethanol+0.2% Diethylamin 35/65) an chiraler
15 Phase (Chiralpak AD-H, 5 μM 250*4.6 mm)

$R_t = 6.68$ min.

Beispiel 3-2 (Enantiomer 2)

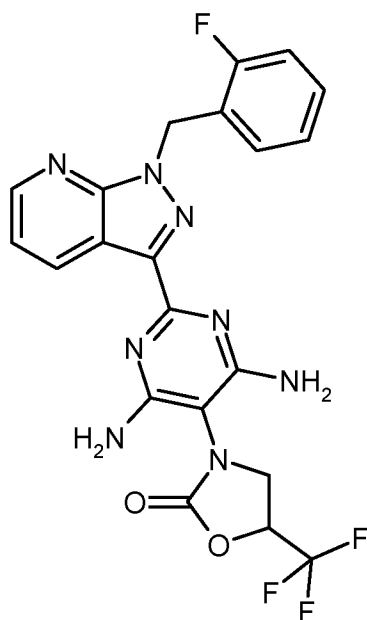
Ausbeute: 84 mg

ee > 99% (analytische HPLC: (Laufmittel: (Isohexan:Ethanol+0.2% Diethylamin 35/65) an chiraler Phase (Chiralpak AD-H, 5 μ M 250*4.6 mm)

R_t = 8.58 min.

Beispiel 4

- 5 3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-5-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



Die Verbindung wurde ausgehend von 123 mg (0.216 mmol) Beispiel 5A in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Es wurden 45 mg der Titelverbindung erhalten (42 % d. Th.).

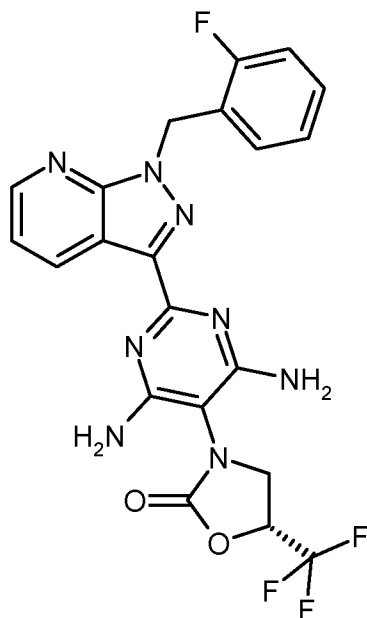
- 10 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.90 min; MS (Eipos): m/z = 489 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.74 (dd, 1H), 4.00 (t, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 6.19 (s br, 2H), 6.86 (s br, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.61 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).

Beispiel 5

- 15 (5R)-3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-5-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

- 41 -



Darstellung ausgehend von Beispiel 6A:

Die Verbindung wurde ausgehend von 200 mg (0.351 mmol) Beispiel 6A in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Es wurden 85 mg der Titelverbindung erhalten (49 % d. Th.).

5 Darstellung mittels Enantiomerentrennung ausgehend von Beispiel 4:

624 mg von Beispiel 4 (Racemat) wurden mittels präparativer HPLC (Laufmittel: (Ethanol:Methanol:Isohexan 20/20/60; Fluss: 20 ml/min; Wellenlänge: 320 nM, Temperatur 20°C) an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD-H, 5 µM 250*20 mm) in die Enantiomere aufgetrennt.

Es wurden 214 mg der Titelverbindung (R- Enantiomer) und 187 mg des S-Enantiomers (Beispiel 6)
10 erhalten

$R_t = 4.67$ min.

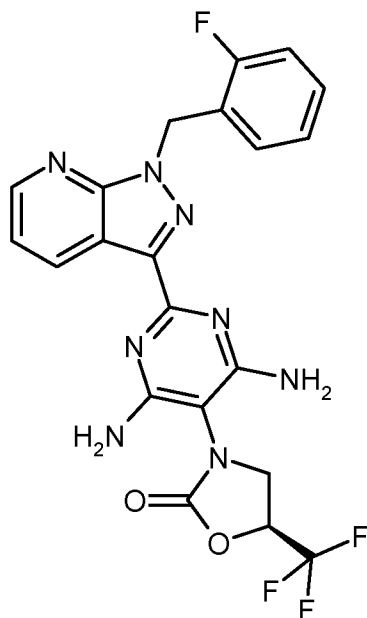
ee > 99.5% (analytische HPLC: (Laufmittel: (Methanol/Ethanol : Isohexan 50/050) an chiraler Phase (Diacel AD-H, 5 µM 250*4 mm)

Die Zuordnung erfolgte mittels Vergleich der synthetisch eindeutig hergestellten Charge mittels
15 chiraler HPLC.

Beispiel 6

(5S)-3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-5-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

- 42 -



624 mg des unter Beispiel 4 erhaltenen Racemats wurden mittels präparativer HPLC (Laufmittel: (Ethanol:Methanol:Isohexan 20/20/60; Fluss: 20 ml/min; Wellenlänge: 320 nM, Temperatur 20°C) an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ M 250*20 mm) in die Enantiomere aufgetrennt.

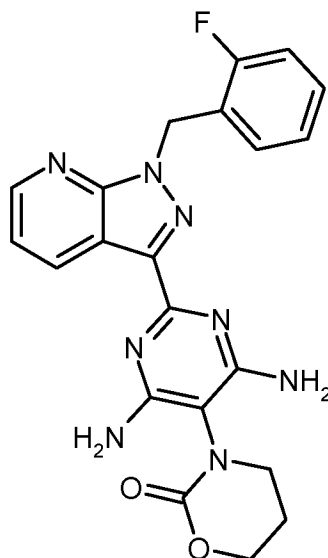
- 5 Es wurden 214 mg des R- Enantiomers (Beispiel 5) und 187 mg der Titelverbindung (S-Enantiomer) erhalten

ee > 99.5% (analytische HPLC: (Laufmittel: (Methanol/Ethanol : Isohexan 50/50) an chiraler Phase (Diacel AD-H, 5 μ M 250*4 mm)

R_t = 5.84 min.

10 **Beispiel 7**

3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-1,3-oxazinan-2-on



670 mg (1.422 mmol) von Beispiel 7A wurden in 12 ml Methanol suspendiert und mit 1.32 ml (7.11 mmol) einer 5.4 N Lösung von Natriummethanolat in Methanol versetzt. Man erhitze 15 min zum Rückfluss. Danach wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und in Wasser / Ethylacetat gelöst. Man trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.2 % Trifluoressigsäure) – 70:30). Es wurden 77 mg der Titelverbindung erhalten (12 % d. Th.).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.52$ min; MS (Eipos): $m/z = 435$ $[M+H]^+$.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.14-2.21 (m, 2H), 3.29-3.34 (2H unter H₂O-Signal), 4.40 (t, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.44 (br s, 4H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

B-1. Gefäßrelaxierende Wirkung *in vitro*

- 5 Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1.5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, Carbogen-begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung gebracht (jeweils mM): Natriumchlorid: 119; Kaliumchlorid: 4.8; Calciumchlorid-Dihydrat: 1; Magnesiumsulfat-Heptahydrat: 1.4; Kaliumdihydrogenphosphat: 1.2 ;
- 10 Natriumhydrogencarbonat: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender
- 15 Dosierung zugesetzt und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC₅₀-Wert). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0.1%.

Repräsentative IC₅₀-Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden

- 20 Tabelle (Tabelle 1) wiedergegeben:

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
3-1	81
4	86
5	129
6	70

B-2. Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzelllinie

Die zelluläre Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird an einer rekombinanten Guanylatcyclase-Reporterzelllinie, wie in F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005) beschrieben, bestimmt.

- 5 Repräsentative Werte (MEC = minimal effektive Konzentration) für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 2) wiedergegeben:

Tabelle 2:

Beispiel Nr.	MEC [μ M]
3-1	3.0
4	0.01
5	0.1
6	0.03

B-3. Radiotelemetrische Blutdruckmessung an wachen, spontan hypertensiven Ratten

- 10 Für die im Folgenden beschriebene Blutdruckmessung an wachen Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA eingesetzt.

Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten:

- Implantierbare Sender (Physiotel® Telemetrietransmitter)
 - 15 – Empfänger (Physiotel® Receiver), die über einen Multiplexer (DSI Data Exchange Matrix) mit einem
 - Datenakquisitionscomputer
- verbunden sind.

- Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck Herzfrequenz und
- 20 Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

Tiermaterial

Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen spontan hypertensiven Ratten (SHR Okamoto) mit einem Körpergewicht von >200 g durchgeführt. SHR/NCrl von Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 wurden aus männlichen Wistar Kyoto Ratten mit stark erhöhtem
5 Blutdruck und weiblichen mit leicht erhöhtem Blutdruck gekreuzt und in der F13 an die U.S. National Institutes of Health abgegeben.

Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon - Käfigen Typ 3 gehalten. Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser.

Der Tag – Nacht – Rhythmus im Versuchslabor wird per Raumbeleuchtung um 6:00 Uhr morgens
10 und um 19:00 Uhr abends gewechselt.

Senderimplantation

Die eingesetzten Telemetriesender TA11 PA – C40 werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Die so instrumentierten Tiere sind nach Abheilen der Wunde und Einwachsen des Implantats wiederholt
15 einsetzbar.

Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50mg/kg i.p.) narkotisiert und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der Linea alba wird der flüssigkeitsgefüllte Meßkatheter des Systems oberhalb der Bifurcation nach cranial in die Aorta descendens eingesetzt und mit Gewebekleber (VetBonD
20 TM, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der Bauchwandmuskulatur fixiert und die Wunde wird schichtweise verschlossen.

Postoperativ wird zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum verabreicht (Tardomyocel COMP Bayer 1ml/kg s.c.)

Substanzen und Lösungen

25 Wenn nicht anders beschrieben werden die zu untersuchenden Substanzen jeweils einer Gruppe von Tieren (n = 6) per Schlundsonde oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen von 5 ml/kg Körpergewicht werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst oder in 0.5%-iger Tylose suspendiert.

Eine Lösungsmittel- behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Versuchsablauf

Die vorhandene Telemetrie – Meßeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert. Jeder Versuch wird unter einer Versuchsnummer registriert (VJahr Monat Tag).

5 Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (1010 Receiver, DSI).

Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar. Sie werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Die Ablage der Daten erfolgt jeweils in einem hierfür eröffneten
10 Ordner der die Versuchsnummer trägt.

Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen:

- Systolischer Blutdruck (SBP)
- Diastolischer Blutdruck (DBP)
- Arterieller Mitteldruck (MAP)
- 15 – Herzfrequenz (HR)
- Aktivität (ACT).

Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) korrigiert und in Einzeldaten
20 abgelegt. Weitere technische Details sind der umfangreichen Dokumentation der Herstellerfirma (DSI) zu entnehmen.

Wenn nicht anders beschrieben erfolgt die Verabreichung der Prüfsubstanzen am Versuchstag um 9.00 Uhr. Im Anschluss an die Applikation werden die oben beschriebenen Parameter 24 Stunden gemessen.

25 Auswertung

Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS) sortiert. Als Leerwert werden hier 2 Stunden vor Applikation

angenommen, so dass der selektierte Datensatz den Zeitraum von 7:00 Uhr am Versuchstag bis 9:00 Uhr am Folgetag umfasst.

Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten Average) und als Textdatei auf einen Datenträger übertragen. Die so vorsortierten und komprimierten Messwerte werden in Excel-Vorlagen übertragen und tabellarisch dargestellt. Die Ablage der erhobenen Daten erfolgt pro Versuchstag in einem eigenen Ordner, der die Versuchsnummer trägt. Ergebnisse und Versuchsprotokolle werden in Papierform nach Nummern sortiert in Ordnern abgelegt.

Literatur

- 10 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling. Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. Int Rev Exp Pathol 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994

B-8. Bestimmung der Löslichkeit

Benötigte Reagenzien:

- PBS-Puffer pH 6.5: 90.00 g NaCl p.a. (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.06404.1000), 13.61 g KH_2PO_4 p.a. (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.04873.1000) und 83.35 g 1 N Natronlauge (z.B. Fa. Bernd Kraft GmbH, Art.-Nr. 01030.4000) werden in einen 1 Liter-Messkolben eingewogen, mit destilliertem Wasser auf 1 Liter aufgefüllt und für 1 Stunde gerührt. Danach wird mit 1 N Salzsäure (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.09057.1000) der pH-Wert auf 6.5 eingestellt.
- PEG/Wasser-Lösung (30:70 v/v): 30 ml Polyethylenglykol 400 (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 8.17003.1000) und 70 ml destilliertes Wasser werden in einem 100 ml-Messkolben homogenisiert.
- PEG/PBS-Puffer pH 6.5 (80:20 v/v): 80 ml Polyethylenglykol 400 (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 8.17003.1000) und 20 ml PBS-Puffer pH 6.5 werden in einem 100 ml-Messkolben homogenisiert.
- Dimethylsulfoxid (z.B. Fa. Baker, Art.-Nr. 7157.2500)

- destilliertes Wasser.

Herstellung der Ausgangslösung (Urlösung):

Mindestens 4 mg der Testsubstanz werden in ein Weithals-10 mm Screw V-Vial (Fa. Glastechnik Gräfenroda GmbH, Art.-Nr. 8004-WM-H/V15 μ) mit passender Schraubkappe und Septum genau
5 eingewogen, in einem Pipettierroboter mit DMSO bis zu einer Konzentration von 50 mg/ml versetzt und 10 Minuten geschüttelt.

Herstellung der Kalibrierlösungen:

Herstellung der Ausgangslösung für Kalibrierlösungen (Stammlösung): In eine Mikrotiterplatte werden 10 μ l der Urlösung mit Hilfe eines Pipettierroboters überführt und mit DMSO bis zu einer
10 Konzentration von 600 μ g/ml aufgefüllt. Die Probe wird bis zu ihrer vollständigen Lösung geschüttelt.

Kalibrierlösung 1 (20 μ g/ml): 34.4 μ l der Stammlösung werden mit 1000 μ l DMSO versetzt und homogenisiert.

Kalibrierlösung 2 (2.5 μ g/ml): 100 μ l der Kalibrierlösung 1 werden mit 700 μ l DMSO versetzt und
15 homogenisiert.

Herstellung der Probenlösungen:

Probenlösung für Löslichkeit bis 5 g/Liter in PBS-Puffer pH 6.5: In eine Mikrotiterplatte werden 10 μ l Urlösung transferiert und mit 1000 μ l PBS-Puffer pH 6.5 versetzt.

Probenlösung für Löslichkeit bis 5 g/Liter in PEG/Wasser (30:70): In eine Mikrotiterplatte werden
20 10 μ l Urlösung transferiert und mit 1000 μ l PEG/Wasser (30:70) versetzt.

Probenlösung für Löslichkeit bis 5 g/Liter in PEG/PBS-Puffer pH 6.5 (80:20): In eine Mikrotiterplatte werden 10 μ l Urlösung transferiert und mit 1000 μ l PEG/PBS-Puffer pH 6.5 (80:20) versetzt.

Durchführung:

Die so hergestellten Probenlösungen werden 24 Stunden bei 1400 rpm mittels eines temperierbaren
25 Schüttlers (z.B. Fa. Eppendorf Thermomixer comfort Art.-Nr. 5355 000.011 mit Wechselblock Art.-Nr. 5362.000.019) bei 20°C geschüttelt. Von diesen Lösungen werden jeweils 180 μ l abgenommen und in Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (Art.-Nr. 343621) überführt. Diese Lösungen werden 1 Stunde mit ca. 223.000 x g zentrifugiert (z.B. Fa. Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge mit

Type 42.2 Ti Rotor bei 42.000 rpm). Von jeder Probenlösung werden 100 µl des Überstandes abgenommen und mit DMSO zu 1:5 und 1:100 verdünnt. Es wird von jeder Verdünnung eine Abfüllung in ein geeignetes Gefäß für die HPLC-Analytik vorgenommen.

Analytik:

- 5 Die Proben werden mittels RP-HPLC analysiert. Quantifiziert wird über eine Zwei-Punkt-Kalibrierungskurve der Testverbindung in DMSO. Die Löslichkeit wird in mg/Liter ausgedrückt. Analysensequenz: 1) Kalibrierlösung 2.5 mg/ml; 2) Kalibrierlösung 20 µg/ml; 3) Probenlösung 1:5; 4) Probenlösung 1:100.

HPLC-Methode für Säuren:

- 10 Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) und Säulenthmostat (G1316A); Säule: Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 µ; Temperatur: 40°C; Eluent A: Wasser/Phosphorsäure pH 2; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.7 ml/min; Gradient: 0-0.5 min 85% A, 15% B; Rampe: 0.5-3 min 10% A, 90% B; 3-3.5 min 10% A, 90% B; Rampe: 3.5-4 min 85% A, 15% B; 4-5 min 85% A, 15% B.

- 15 HPLC-Methode für Basen:

- Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) und Säulenthmostat (G1316A); Säule: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µ; Temperatur: 30°C; Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/Liter; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.75 ml/min; Gradient: 0-0.5 min 98% A, 2% B; Rampe: 0.5-4.5 min 10% A, 90% B; 4.5-6 min 10% A, 90% B; Rampe: 6.5-6.7 min 98% A, 2% B; 6.7-7.5 min 98% A, 2% B.

In Tabelle C sind die Löslichkeitswerte für repräsentative Ausführungsbeispiele aufgeführt.

Tabelle C

Beispiel	Löslichkeit [mg/Liter] PBS-Puffer pH = 6.5
2	140

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des

25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 Herstellung:

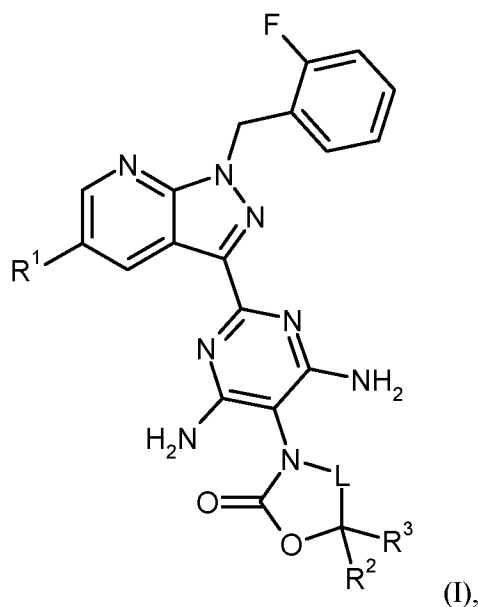
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



(I),

in welcher

5 L für (C₁-C₃)-Alkandiyl steht,

wobei (C₁-C₃)-Alkandiyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl und (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,R² für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,10 R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

L für Methylen oder Ethan-1,2-diyl steht,

R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,15 R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

L für Methylen steht,

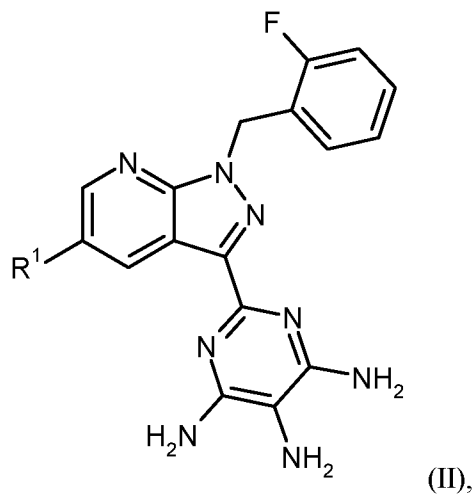
R¹ für Wasserstoff steht,

5 R² für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

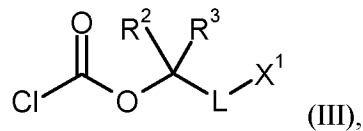
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



10

in welcher R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit der Verbindung der Formel (III)

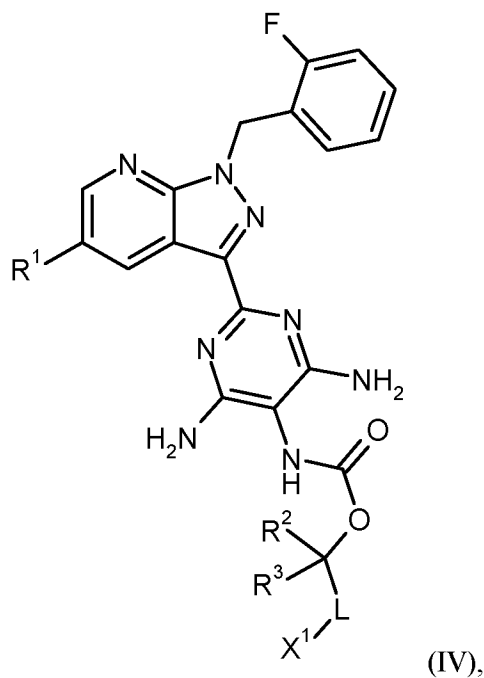


15

in welcher L, R² und R³ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben und

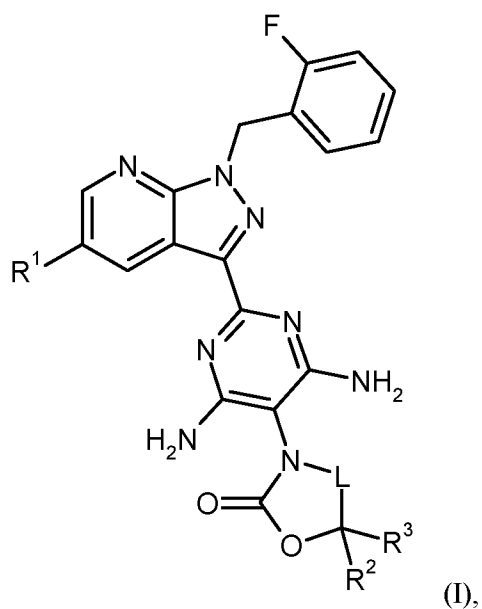
X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Meyslat, Tosylat oder Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, steht

zu einer Verbindung der Formel (IV)



5 in welcher L , R^1 , R^2 , R^3 und X^1 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (I)



in welcher L, R¹, R² und R³ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

cyclisiert,

und gegebenenfalls die resultierenden Verbindungen der Formel (I) mit den entsprechenden
5 (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert,
10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.
7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Verwendung in
15 einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3
20 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus organischen Nitraten, NO-Donatoren, cGMP-PDE-Inhibitoren, antithrombotisch wirkenden Mitteln, den Blutdruck senkenden Mitteln sowie den Fettstoffwechsel ver-
25 ändernden Mitteln.
10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen
30 Erkrankungen und Arteriosklerose.

11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/062311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00
ADD.

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)
C07D

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, 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.
Y	WO 00/06569 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; FEURER ACHIM [DE]; ALONSO ALIJA) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application claims; examples 16,17,20,21,23,24,27-32,84 -----	1-11
Y	WO 02/42299 A1 (BAYER AG [DE]; STASCH JOHANNES PETER [DE]; FEURER ACHIM [DE]; WEIGAND) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application claims; examples 12,15,21 -----	1-11
A	WO 03/095451 A1 (BAYER AG [DE]; ALONSO-ALIJA CRISTINA [DE]; BISCHOFF ERWIN [DE]; MUENTE) 20 November 2003 (2003-11-20) cited in the application examples 8A,2-5 -----	4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 citation or other special reason (as specified)
"O" document referring 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2011

Date of mailing of the international search report

11/10/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/062311

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0006569	A1	10-02-2000	AT 313543 T 15-01-2006
			AU 751316 B2 15-08-2002
			AU 5284099 A 21-02-2000
			BG 105177 A 30-11-2001
			BR 9912562 A 02-05-2001
			CA 2339071 A1 10-02-2000
			CN 1317005 A 10-10-2001
			CO 5080799 A1 25-09-2001
			DE 19834044 A1 03-02-2000
			EP 1102768 A1 30-05-2001
			ES 2255288 T3 16-06-2006
			HK 1040712 A1 20-05-2005
			HU 0103815 A2 29-07-2002
			ID 28240 A 10-05-2001
			JP 2002521483 A 16-07-2002
			NO 20010149 A 26-03-2001
			NZ 509599 A 25-07-2003
			PL 345675 A1 02-01-2002
			RU 2232161 C2 10-07-2004
			SK 1302001 A3 06-08-2001
			SV 1999000118 A 02-05-2000
			TR 200100238 T2 21-06-2001
			TW 509691 B 11-11-2002
			UA 72219 C2 17-09-2001
			US 6743798 B1 01-06-2004
			ZA 200100222 A 07-08-2001
WO 0242299	A1	30-05-2002	AU 2182702 A 03-06-2002
			CA 2429308 A1 30-05-2002
			EP 1339716 A1 03-09-2003
			ES 2231581 T3 16-05-2005
			JP 4295505 B2 15-07-2009
			JP 2004520285 A 08-07-2004
			US 6903089 B1 07-06-2005
WO 03095451	A1	20-11-2003	AR 039789 A1 02-03-2005
			AT 330957 T 15-07-2006
			AU 2003233061 A1 11-11-2003
			BR 0309855 A 01-03-2005
			CA 2485143 A1 20-11-2003
			CN 1665811 A 07-09-2005
			DE 10220570 A1 20-11-2003
			DK 1506193 T3 09-10-2006
			DO P2003000639 A 15-11-2003
			EC SP045414 A 03-01-2005
			EP 1506193 A1 16-02-2005
WO 03095451	A1		ES 2268363 T3 16-03-2007
			HK 1082247 A1 14-03-2008
			HR 20041166 A2 31-08-2005
			IL 164958 A 17-05-2010
			JP 4455321 B2 21-04-2010
			JP 2005531553 A 20-10-2005
			MX PA04011003 A 14-02-2005
			NO 329105 B1 23-08-2010
			NZ 536417 A 31-08-2006
			PE 01972004 A1 22-04-2004
			PT 1506193 E 31-10-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/062311

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		RU 2339638 C2	27-11-2008
		TW I282792 B	21-06-2007
		UA 78314 C2	15-03-2007
		US 2006052397 A1	09-03-2006
		UY 27793 A1	31-12-2003
		ZA 200408925 A	04-11-2005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00/06569 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; FEURER ACHIM [DE]; ALONSO ALIJA) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele 16,17,20,21,23,24,27-32,84 -----	1-11
Y	WO 02/42299 A1 (BAYER AG [DE]; STASCH JOHANNES PETER [DE]; FEURER ACHIM [DE]; WEIGAND) 30. Mai 2002 (2002-05-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele 12,15,21 -----	1-11
A	WO 03/095451 A1 (BAYER AG [DE]; ALONSO-ALIJA CRISTINA [DE]; BISCHOFF ERWIN [DE]; MUENTE) 20. November 2003 (2003-11-20) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 8A,2-5 -----	4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/10/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, Christian

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/062311

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0006569	A1	10-02-2000	AT 313543 T 15-01-2006
			AU 751316 B2 15-08-2002
			AU 5284099 A 21-02-2000
			BG 105177 A 30-11-2001
			BR 9912562 A 02-05-2001
			CA 2339071 A1 10-02-2000
			CN 1317005 A 10-10-2001
			CO 5080799 A1 25-09-2001
			DE 19834044 A1 03-02-2000
			EP 1102768 A1 30-05-2001
			ES 2255288 T3 16-06-2006
			HK 1040712 A1 20-05-2005
			HU 0103815 A2 29-07-2002
			ID 28240 A 10-05-2001
			JP 2002521483 A 16-07-2002
			NO 20010149 A 26-03-2001
			NZ 509599 A 25-07-2003
			PL 345675 A1 02-01-2002
			RU 2232161 C2 10-07-2004
			SK 1302001 A3 06-08-2001
			SV 1999000118 A 02-05-2000
			TR 200100238 T2 21-06-2001
			TW 509691 B 11-11-2002
			UA 72219 C2 17-09-2001
			US 6743798 B1 01-06-2004
			ZA 200100222 A 07-08-2001
WO 0242299	A1	30-05-2002	AU 2182702 A 03-06-2002
			CA 2429308 A1 30-05-2002
			EP 1339716 A1 03-09-2003
			ES 2231581 T3 16-05-2005
			JP 4295505 B2 15-07-2009
			JP 2004520285 A 08-07-2004
			US 6903089 B1 07-06-2005
WO 03095451	A1	20-11-2003	AR 039789 A1 02-03-2005
			AT 330957 T 15-07-2006
			AU 2003233061 A1 11-11-2003
			BR 0309855 A 01-03-2005
			CA 2485143 A1 20-11-2003
			CN 1665811 A 07-09-2005
			DE 10220570 A1 20-11-2003
			DK 1506193 T3 09-10-2006
			DO P2003000639 A 15-11-2003
			EC SP045414 A 03-01-2005
			EP 1506193 A1 16-02-2005
WO 03095451	A1		ES 2268363 T3 16-03-2007
			HK 1082247 A1 14-03-2008
			HR 20041166 A2 31-08-2005
			IL 164958 A 17-05-2010
			JP 4455321 B2 21-04-2010
			JP 2005531553 A 20-10-2005
			MX PA04011003 A 14-02-2005
			NO 329105 B1 23-08-2010
			NZ 536417 A 31-08-2006
			PE 01972004 A1 22-04-2004
			PT 1506193 E 31-10-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/062311

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		RU 2339638 C2	27-11-2008
		TW I282792 B	21-06-2007
		UA 78314 C2	15-03-2007
		US 2006052397 A1	09-03-2006
		UY 27793 A1	31-12-2003
		ZA 200408925 A	04-11-2005
