(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
20. August 2020 (20.08.2020)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2020/165031 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61P 3/10 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2020/053080

(22) Internationales Anmeldedatum:
07. Februar 2020 (07.02.2020)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
19157388.0 15. Februar 2019 (15.02.2019) EP

(71) Anmelder: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder: **BECKER-PELSTER, Eva, Maria**; Düsseler Höhe 22, 42327 Wuppertal (DE). **BUCHGRABER, Philipp**; Katanienallee 25, 10435 Berlin (DE). **ENGELEN, Anna**; Lehnsgrund 83, 45149 Essen (DE). **GERISCH, Michael**; Schlieffenstrasse 88, 42329 Wuppertal (DE). **HASSFELD, Jorma**; Mergelgasse 61, 40591 Düsseldorf (DE). **PIEL, Isabel**; Fitzmauricestr. 19, 50829 Köln (DE). **SCHMECK, Carsten**; Carl-Friedrich-Goerdeler-Strasse 24, 45472 Mülheim (DE). **SEIDEL, Dietrich**; In den Birken 164, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein NRW (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

WO 2020/165031 A1

(54) **Title:** SUBSTITUTED ISOQUINOLINE-PIPERIDINYLMETHANONE DERIVATIVES

(54) **Bezeichnung:** SUBSTITUIERTE ISOCHINOLIN-PIPERIDINYLMETHANON-DERIVATE

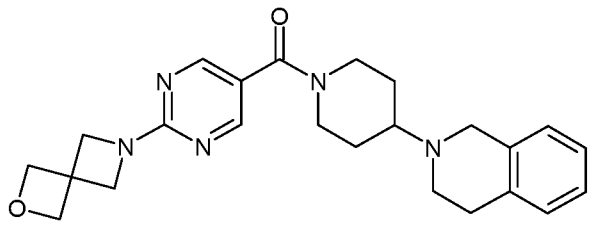
(57) **Abstract:** The invention relates to novel substituted isoquinoline piperidinylmethanone derivatives, to processes for preparing same, to the use thereof in a method for treating and/or preventing diseases, and to the use thereof for producing pharmaceuticals for the treatment and/or prevention of diseases.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft neue substituierte Isochinolin-Piperidinylmethanon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

Substituierte Isochinolin-Piperidinylmethanon-Derivate

Die Erfindung betrifft neue substituierte Isochinolin-Piperidinylmethanon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

Die Verbindung der Formel (I) wirkt als selektive Adrenorezeptor α_{2C} Rezeptor Antagonisten und kann zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien eingesetzt werden.



(I)

Die Verbindung der Formel (I) und deren Herstellungsprozess sind in der WO 2015/091414 A1 beschrieben, wobei in dieser Publikationen eine ausführliche Diskussion der Forschungs-Synthese offenbart ist.

Im Rahmen der der klinischen Entwicklung von [4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-yl]methanon bestand der Bedarf nach einem Verfahren zur Herstellung der Hauptmetaboliten der Verbindung der Formel (I), um

a) deren Wirksamkeit zu testen und

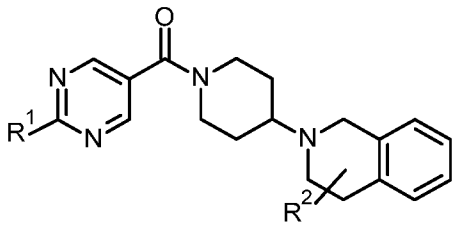
b) deren Anwesenheit im Blutserum des Probanden zu quantifizieren.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Metaboliten der Verbindung der allgemeinen Formel (I) als selektive Adrenorezeptor α_{2C} Rezeptor Antagonisten zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, wie z. B. kardiovaskulären Erkrankungen oder von peripheren Durchblutungsstörungen

(Mikroangiopathien) wie z.B. diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und Wundheilungsstörungen (diabetischen Fußulzera) zur Verfügung zu stellen.

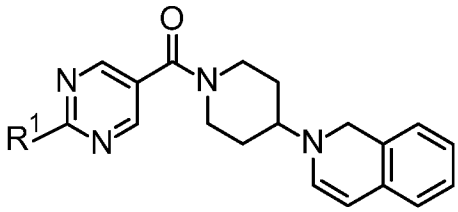
Für pharmako-kinetische Messungen mussten Standards sehr hoher Qualität hergestellt werden, um eine verlässliche Quantifizierung durchführen zu können. Aus der Strukturaufklärung der nach Gabe von [4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-yl]methanon der Formel (I) erhaltenen Metaboliten (via MS aus dem Serum verschiedener Tier-Spezies, als auch dem Menschen), stellte es sich heraus, dass es sich um 9 Hauptmetabolite handelt, die strukturell in den Formeln (I-A), (I-B) und (I-C) sich zusammenfassen lassen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Isochinolin-Piperidinyl-methanon-Derivate der allgemeinen Formel (I-A), (I-B) oder der allgemeinen Formel (I-C)

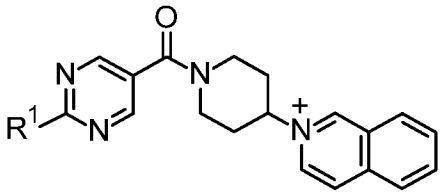


(I-A)

,



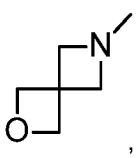
(I-B),



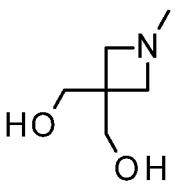
(I-C)

in welcher

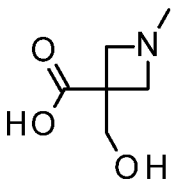
R^1 für eine Gruppe der Formel



,



,



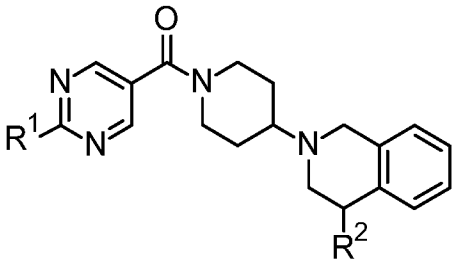
steht,

und

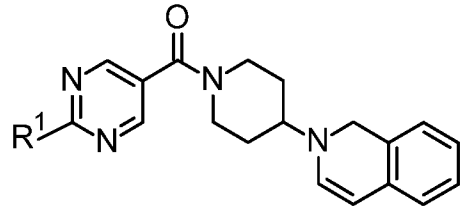
R^2 für Wasserstoff oder Hydroxy steht,

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

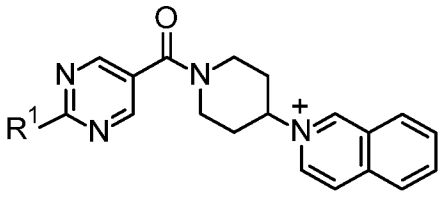
Ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind substituierte Isochinolin-Piperidinyl-methanon-Derivate der allgemeinen Formel (I-A), (I-B) oder der allgemeinen Formel (I-C)



(I-A')



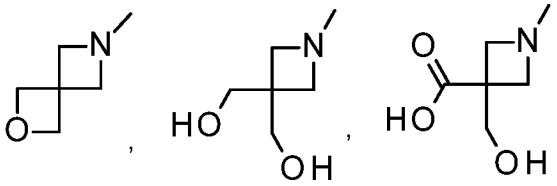
(I-B),



(I-C)

in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

und

R^2 für Wasserstoff oder Hydroxy 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-A), (I-A'), (I-B) und (I-C) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I-A), (I-A'), (I-B) und (I-C) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln 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.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind ebenso *N*-Oxide der Verbindungen der Formel (I-A), (I-A'), (I-B) und (I-C) sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

Bei einem geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Salz der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann es sich beispielsweise um ein Säureadditionssalz einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem ausreichend basischen Stickstoffatom in einer Kette oder einem Ring handeln, wie ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen Säure oder „Mineralsäure“, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Dischwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure, oder mit einer organischen Säure, wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Acetessigsäure, Brenztraubensäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Hexansäure, Heptansäure, Undecansäure, Laurylsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)benzoesäure, Camphersäure, Zimtsäure, Cyclopentanpropionsäure, Diglukonsäure, 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, Nicotinsäure, Pamoasäure, Pektinsäure, 3-Phenylpropionsäure, Pivalinsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Itaconsäure, Trifluormethansulfonsäure, Dodecylschwefelsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Camphersulfonsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Stearinsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Adipinsäure, Alginsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, D-Glukonsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Glukoheptansäure, Glycerophosphorsäure, Asparaginsäure, Sulfosalicylsäure oder Thiocyansäure.

Ein anderes geeignetes pharmazeutisch unbedenkliches Salz einer ausreichend sauren Verbindung der vorliegenden Erfindung ist außerdem ein Alkalisalz, beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ein Erdalkalisalz, beispielsweise ein Calcium-, Magnesium- oder Strontiumsalz, oder ein Aluminium- oder Zinksalz oder ein Ammoniumsalz, das abgeleitet ist von Ammoniak oder einem organischen primären, sekundären oder tertiären Amin mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wie Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Diethylaminoethanol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Procain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, 1,2-Ethylendiamin, *N*-Methylpiperidin, *N*-Methylglucamin, *N,N*-Dimethylglucamin, *N*-Ethylglucamin, 1,6-Hexandiamin, Glucosamin, Sarcosin, Serinol, 2-Amino-1,3-propandiol, 3-Amino-1,2-propandiol, 4-Amino-1,2,3-butantriol, oder ein Salz mit einem quartären Ammoniumion mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wie Tetramethylammonium, Tetraethylammonium, Tetra(*n*-propyl)ammonium, Tetra(*n*-butyl)ammonium, *N*-Benzyl-*N,N,N*-trimethylammonium, Cholin oder Benzalkonium.

Weiterhin ist dem Fachmann bekannt, dass Säureadditionssalze der beanspruchten Verbindungen durch Umsetzung der Verbindungen mit der entsprechenden anorganischen oder organischen Säure nach einer

Reihe bekannter Methoden hergestellt werden können. Alternativ dazu werden Alkali- und Erdalkalisalze der sauren erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt, indem man die erfindungsgemäßen Verbindungen nach verschiedenen bekannten Methoden mit der entsprechenden Base umsetzt.

Die vorliegende Erfindung schließt alle möglichen Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als einzelne Salze oder als Gemisch dieser Salze in einem beliebigen Verhältnis ein.

Wenn im vorliegenden Text, insbesondere im Experimentellen Teil, für die Synthese von Zwischenprodukten und Beispielen der vorliegenden Erfindung eine Verbindung als Salzform mit der entsprechenden Base oder Säure erwähnt wird, ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung der Salzform, wie sie durch das jeweilige Herstellungs- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in den meisten Fällen nicht bekannt. Sofern nicht anders angegeben, bedeuten Zusätze zu chemischen Namen oder Strukturformeln, die sich auf Salze beziehen, wie beispielsweise „Hydrochlorid“, „Trifluoracetat“, „Natriumsalz“ oder „x HCl“, „x CF_3COOH“, „x Na^+“ eine Salzform, wobei die Stöchiometrie dieses Salzes nicht angegeben ist. Dies gilt entsprechend für Fälle, in denen Synthesezwischenprodukte oder Beispielverbindungen oder Salze davon nach dem beschriebenen Herstellungs- und/oder Reinigungsverfahren als Solvate, beispielsweise als Hydrate, erhalten wurden.

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 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 sowie ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren. Vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren angewandt, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiralen bzw. chiralen Trennphasen. Im Falle von Carbonsäuren als Zwischen- oder Endprodukten kann alternativ auch eine Trennung über diastereomere Salze mit Hilfe chiraler Amin-Basen erfolgen.

Der Begriff "enantiomerenrein" wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung dahingehend verstanden, dass die betreffende Verbindung hinsichtlich der Absolutkonfiguration der chiralen Zentren in einem Enantiomerenüberschuss von mehr als 95%, bevorzugt von mehr als 98% vorliegt. Der Enantiomerenüberschuss (engl. *enantiomeric excess*, ee-Wert) wird hierbei durch Auswertung des Chromatogramms einer HPLC-Analyse an chiraler Phase nach der folgenden Formel berechnet:

$$ee = \left| \frac{\text{Enantiomer 1 (Flächenprozent)} - \text{Enantiomer 2 (Flächenprozent)}}{\text{Enantiomer 1 (Flächenprozent)} + \text{Enantiomer 2 (Flächenprozent)}} \right| \times 100\%.$$

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die 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 anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ("unnatürlicher Anteil") ausgetauscht ist. Unter dem Ausdruck "unnatürlicher Anteil" ist ein Anteil eines derartigen Isotops zu verstehen, der höher als dessen natürliche Häufigkeit ist. Die in diesem Zusammenhang anzuwendenden natürlichen Häufigkeiten von Isotopen finden sich in "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998. 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 ^{2}H (Deuterium), ^{3}H (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 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 ^{3}H- 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 der Verbindung führen, wie beispielsweise zu einer Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder zu einer Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Im Hinblick auf die Behandlung und/oder Prophylaxe der hier angegebenen Störungen enthalten die isotopischen Variante(n) der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorzugsweise Deuterium ("deuteriumhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel (I)"). Isotopische Varianten der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in die ein oder mehrere radioaktive Isotope, wie ^{3}H oder ^{14}C, eingebaut sind, sind beispielsweise bei Arzneistoff- und/oder Substratsgewebeverteilungsstudien von Nutzen. Diese Isotope sind wegen ihrer leichten Einbaubarkeit und Nachweisbarkeit besonders bevorzugt. In eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) können Positronen emittierende Isotope wie ^{18}F oder ^{11}C eingebaut werden. Diese isotopischen Varianten der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung bei in-vivo-Bildgebungsanwendungen. Deuteriumhaltige und ^{13}C-haltige Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können im Rahmen präklinischer oder klinischer Studien bei

Massenspektrometrie-Analysen verwendet werden (H. J. Leis *et al., Curr. Org. Chem.,* **1998**, *2*, 131). Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein gebräuchlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem hierbei entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Isotopische Varianten der Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A) und (I-B) können im Allgemeinen nach dem Fachmann bekannten Verfahren wie den in den hier beschriebenen Schemata und/oder Beispielen beschrieben hergestellt werden, indem man ein Reagenz durch eine isotopische Variante des Reagenzes, vorzugsweise ein deuteriumhaltiges Reagenz, ersetzt. Je nach den gewünschten Deuterierungsstellen kann in einigen Fällen Deuterium aus D_2O entweder direkt in die Verbindungen oder in Reagenzien, die für die Synthese derartiger Verbindungen verwendet werden können, eingebaut werden (Esaki *et al.*, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10954; Esaki *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 4052). Eine photochemische Deuterierungs- und Tritiierungsmethode wurde ebenfalls beschrieben (Y. Y. Loh et al., Science 10.1126/science.aap9674 (2017). Ein nützliches Reagenz zum Einbau von Deuterium in Moleküle ist auch Deuteriumgas. Eine schnelle Route zum Einbau von Deuterium ist die katalytische Deuterierung von olefinischen Bindungen (H. J. Leis *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, **1998**, *2*, 131; J. R. Morandi *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34* (*6*), 1889) und acetylenischen Bindungen (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74* (*12*), 3018; S. Chandrasekhar *et al.*, *Tetrahedron*, **2011**, *52*, 3865). Zum direkten Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium in funktionelle Gruppen enthaltenden Kohlenwasserstoffen können auch Metallkatalysatoren (d.h. Pd, Pt und Rh) in Gegenwart von Deuteriumgas verwendet werden (J. G. Atkinson *et al.*, US-Patent 3966781). Verschiedene deuterierte Reagenzien und Synthesebausteine sind im Handel von Firmen wie beispielsweise C/D/N Isotopes, Quebec, Kanada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; und CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA, erhältlich. Weitere Informationen bezüglich des Standes der Technik im Hinblick auf Deuterium-Wasserstoff-Austausch finden sich beispielsweise in Hanzlik *et al.*, *J. Org. Chem.,* **1990**, *55*, 3992-3997; R. P. Hanzlik *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* **1989**, *160*, 844; P. J. Reider *et al.*, *J. Org. Chem.,* **1987**, *52*, 3326-3334; M. Jarman *et al.*, *Carcinogenesis* ,**1993**, *16*(4), 683-688; J. Atzrodt *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744; K. Matoishi *et al.*, **2000**, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, 1519−1520; K. Kassahun *et al.*, WO 2012/112363.

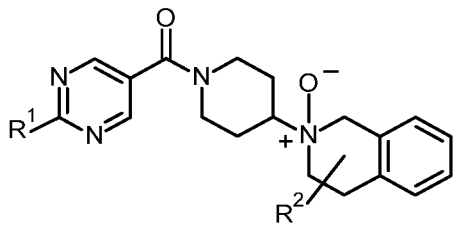
Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise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

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unterdrücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

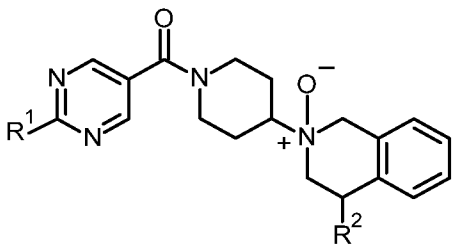
In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die Verbindung (I-A) in Form des N-Oxides (I-A1) vor:



(I-A1)

in welcher die Reste R1 und R2 die oben geannten Bedeutungen haben.

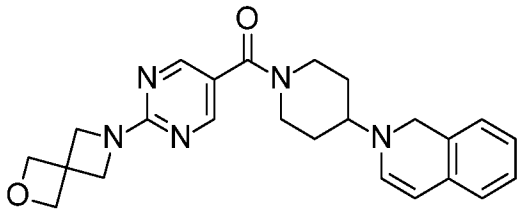
In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die Verbindung (I-A) in Form des N-Oxides (I-A‘1) vor:



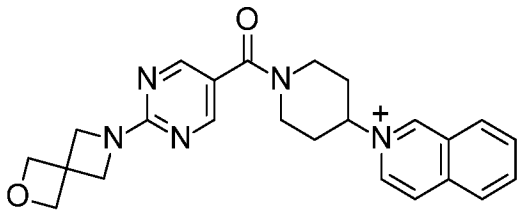
(I-A‘1)

in welcher die Reste R1 und R2 die oben geannten Bedeutungen haben.

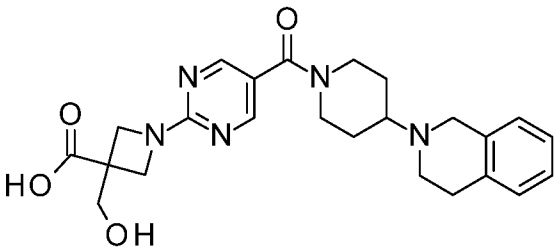
Bevorzugt sind Verbindungen aus der Gruppe der Formel



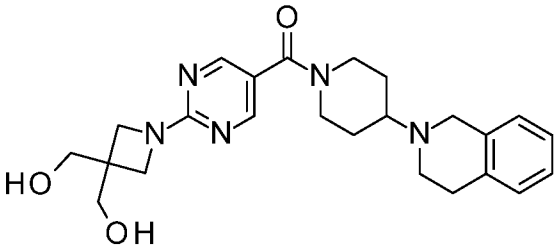
(I-B-1),



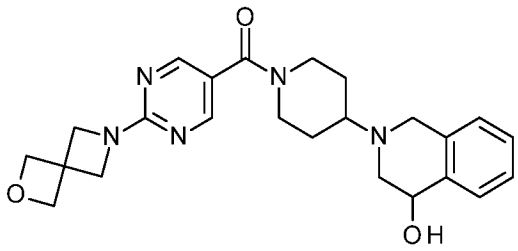
(I-C-1),



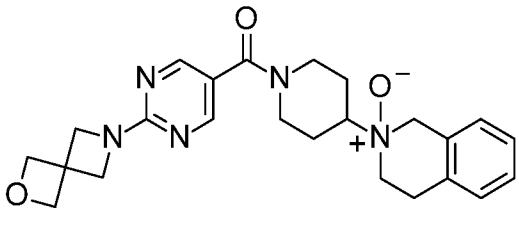
(I-A'-1),



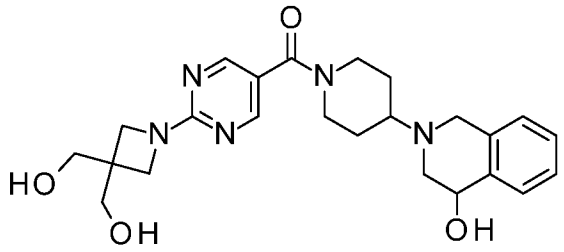
(I-A'-2),



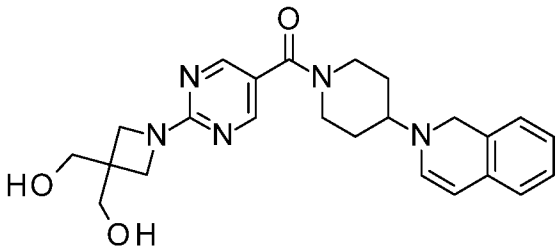
(I-A'-3),



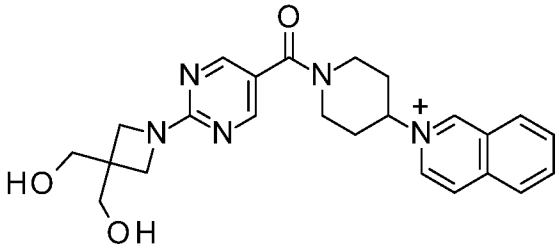
(I-A'1-1),



(I-A'-4),

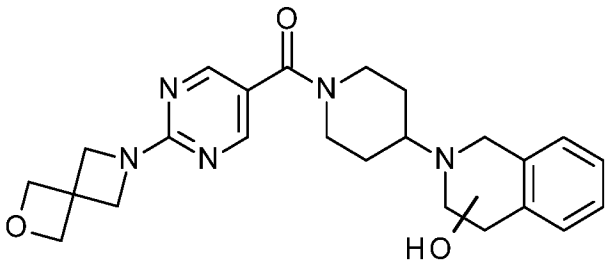


(I-B-2),



(I-C-2).

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



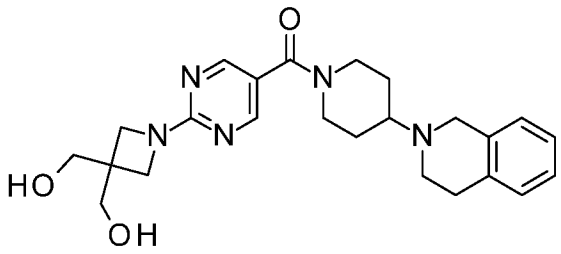
(I-A-1).

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen (I-C-1), (I-A'-2) und (I-A'-3). Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen (I-C-1) und (I-A'-2).

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie deren Herstellung werden in WO 2015/091414 A1 offenbart.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I-A), (I-B) und (I-C) kann nach den bekannten organischen Synthesentechniken erfolgen.

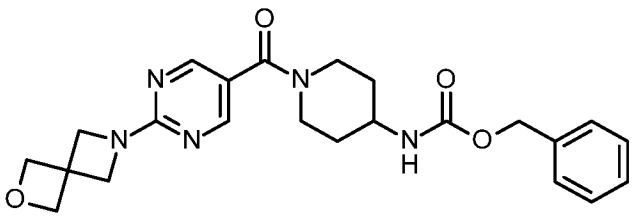
Die Herstellung des Metaboliten (I-A‘-2)



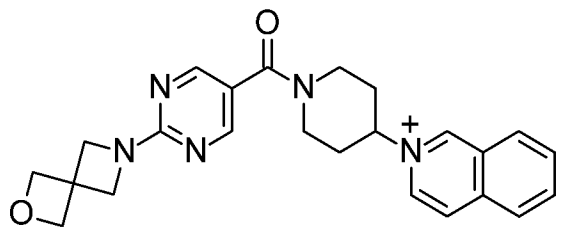
((I-A‘-2)

erfolgt beispielsweise ausgehend von der Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Umsetzung mit einem protischen Lösungsmittel, wie beispielsweise einer Carbonsäure oder Mineralsäure. Geeignet sind z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Zitronensäure oder Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure oder Sulfonsäuren. Bevorzugt ist Schwefelsäure.

Für die Synthese des Metaboliten (I-A‘-2) wird die Verbindung Benzyl-(1-{[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimidin-5-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat



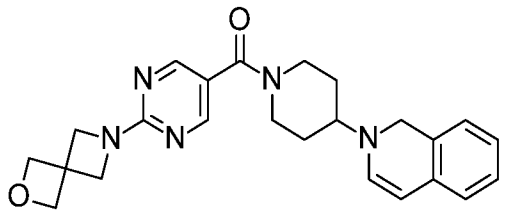
mit 2-(2,4-Dinitrophenyl)isochinoliniumchlorid gemäß Barbier et al, *J. Org. Chem,* **1996**, *Vol. 61,* 9596–9598 zu (M-2)



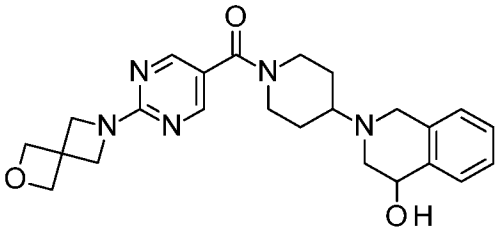
(M-2)

umgesetzt.

Die Metaboliten (I-B-1) und (I-A‘-3)



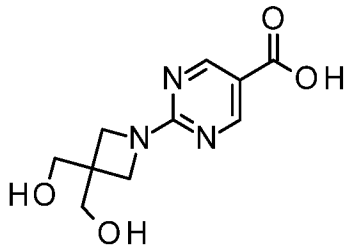
(I-B-1),



(I-A'-3)

werden ausgehend von Verbindung (I), beispielsweise enzymatisch in Gegenwart von Sauerstoff durch Cytochrom P450-Monooxygenasen in einem Temperaturbereich von ca. 20 bis 40 °C hergestellt. Geeignet sind hierfür z.B. humanes CYP3A4 als Mikrosomenpräparation aus überexprimierenden Insektenzellen oder auch wasserlösliche CYP102A1-Varianten, die in einem geeignetem Mikroorganismus wie z.B. *bacillus megaterium* (BM3) überexprimiert wurden (z. B. Arnold et al, *Chem. Eur. J.* **2009**, *Vol. 15*, 11723-11729). Bevorzugt sind CYP $102A1_{BM3}$-Varianten und eine Temperatur von 37 °C.

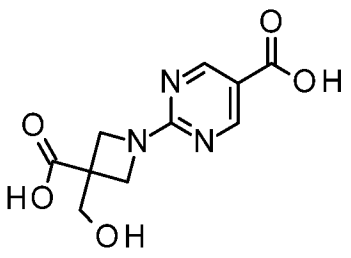
Das Verfahren zur Herstellung des Metaboliten (I-A'-1) umfasst die Schritte 1) bis 5), wobei im ersten Schritt (1) 2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-carbonsäure (Verbindung aus Beispiel 18A) zwischen 40°C und 80°C, bevorzugt bei 60°C mit einem protischen Lösungsmittel zu Verbindung (II)



(II)

umgesetzt wird. Geeignete protische Lösungsmittel sind beispielsweise Carbonsäuren oder Mineralsäuren wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Zitronensäure oder Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure oder Sulfonsäuren. Bevorzugt ist Schwefelsäure und eine Temperatur von 60 °C.

Die Verbindung (II) wird nach bekannten Verfahren im zweiten Schritt (2) beispielsweise basenkatalysiert in Gegenwart eines Oxidationsmittels zu Verbindung (III)



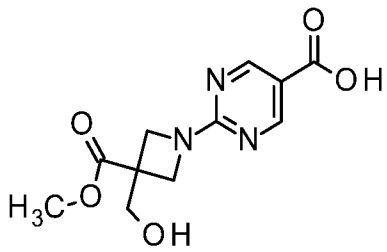
(III)

umgesetzt.

Geeignete Oxidationsmittel sind beispielsweise starke Oxidationsmittel, wie Chromtrioxid, hypervalente Iodreagenzien (z.B. 2-Iodoxybenzoesäure, IBX), 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-oxyl (TEMPO), Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®) und Kaliumpermanganat. Bevorzugt ist Kaliumpermanganat.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide, wie z.B. Lithium-, Kalium- oder Natriumhydroxid, die jeweils in Form einer wässrigen Lösung verwendet werden können. Bevorzugt ist eine wässrige Lösung von Natriumhydroxid.

In einem dritten Schritt (3) wird Verbindung (III) nach bekannten Verfahren in Gegenwart eines Säurechloridbildners und einem Alkohol zu Verbindung (IV)

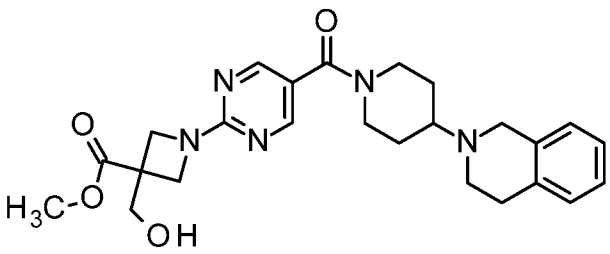


(IV)

verestert.

Geeignete Alkohole sind beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol. Bevorzugt sind Methanol oder Ethanol. Als Säurechloridbildner geeignet sind beispielsweise Phosphortrichlorid (PCl3) bzw. Phosphorpentachlorid (PCl5) oder Thionylchlorid. Für eine solche Veresterung wird bevorzugt Thionylchlorid verwendet. Die Umsetzung erfolgt bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Verbindung (IV) wird in einem weiteren Reaktionsschritt (4) in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes und einer Base zu Verbindung (V)



(V)

umgesetzt.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N,'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen

wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid (T3P), oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder *N*-Hydroxysuccinimid, oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Dietylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Dimethylformamid, oder Essigsäure bzw. Eisessig, oder Dichlormethan, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

In einem letzten Reaktionsschritt (5) wird aus Verbindung (V) durch Esterverseifung die Verbindung (M-3) erhalten. Die Verseifung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart zumindest einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 60 °C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide, wie z.B. Lithium-, Kalium- oder Natriumhydroxid, die jeweils in Form einer wässrigen Lösung verwendet werden können. Bevorzugt sind wässrige Lösungen von Lithiumhydroxid und Natriumhydroxid.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise polare Lösungsmittel wie Alkohole, beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum, einschließlich wertvoller pharmakokinetischer Eigenschaften. Es handelt sich dabei um selektive Adrenoreceptor α_{2C} Rezeptor Antagonisten, die zu einer Gefäßrelaxation und/oder zu einer Thrombozytenaggregationshemmung und/oder zu einer Blutdrucksenkung und/oder zu einer Steigerung des koronaren oder peripheren Blutflusses führen. Sie eigenen sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise von kardiovaskulären Erkrankungen, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischen Geschwüre an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der

Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien bei Menschen und Tieren.

Insbesondere zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine krankheitsselektive Verbesserung des peripheren Blutflusses (Mikro und Makrozirkulation) unter pathophysiologisch veränderten Bedingungen wie z.B. in Folge von Diabetes oder Atherosklerose.

Die Verbindung der Formel (I) und dessen Metaboliteeigenen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite eignen sich daher zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks, der primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung der Herzinsuffizienz, zur Behandlung stabiler und instabiler Angina pectoris, pulmonaler Hypertonie, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen (z.B periphere Verschlusskrankheit), Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, peripheren Durchblutungsstörungen, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutantransluminalen Angioplastien (PTA), percutan-transluminalen Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass sowie zur Behandlung von Ischämiesyndrom, Atherosklerose, asthmatischen Erkrankungen, Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Außerdem können die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur Behandlung von primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Nephropathie, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, diabetischer erektiler Dysfunktion, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose, Tinnitus, Schwindelanfälle, Hörsturz, Morbus Menière sowie von rheumatischen Erkrankungen verwendet werden.

Ferner eignen sich die die Verbindung der Formel (I) und dessen zur Behandlung von Respiratory Distress-Syndromen und chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD), von akuter und chronischer Niereninsuffizienz sowie zur Förderung der Wundheilung und hierbei insbesondere der diabetischen Wundheilung.

Außerdem eignen sich die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus. Beispiele für Begleit-

und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus sind diabetische Herzerkrankungen, wie beispielsweise diabetische koronare Herzerkrankungen, diabetische koronare mikrovaskuläre Herzerkrankungen (coronary microvascular disease, MVD), diabetische Herzinsuffizienz, diabetische Kardiomyopathie und Herzinfarkt, Bluthochdruck, diabetische Mikroangiopathie, diabetische Retinopathie, diabetische Neuropathie, Schlaganfall, diabetische Nephropathie, diabetische erektile Dysfunktion, diabetische Geschwüre an den Extremitäten und diabetisches Fußsyndrom. Die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite eignen sich außerdem zur Förderung der diabetischen Wundheilung, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera. Die Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera ist beispielsweise definiert als eine Verbesserung des Wundverschlusses.

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

Darüber hinaus können die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite auch zur Behandlung und/oder Prävention von mikro- und makrovaskulären Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arteriellen sowie venösen Thrombosen, Ödemen, Krebserkrankungen (Hautkrebs, Liposarcome, Karzinome des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes), von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und neurodegenerativen Störungen (Schlaganfall, Alzheimer'sche Krankheit, Parkinson'sche Krankheit, Demenz, Epilepsie, Depressionen, Multiple Sklerose, Schizophrenie), von Entzündungserkrankungen, Autoimmunerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Asthma), Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis), Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose), Hyperhidrose, Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Leberfibrose, Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, Dermatitis, Keratitis, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), Hauttransplantationen, viralen Erkrankungen (HPV, HCMV, HIV), Kachexie, Osteoporose, avaskulärer Knochennekrose, Gicht, Inkontinenz, zur Wundheilung, zur Wundheilung bei Patienten mit Sichelzellanämie, und zur Angiogenese eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung

(non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie, Stentimplantation oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag und pulmonale Hypertonie.

Die Substanzen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit intravasalen Körpern, wie z. B. künstlichen Herzklappen, Kathetern, intraaortaler Ballongegenpulsation und Schrittmachersonden. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie z.B. Hämodialyse, Hämofiltration, Herzunterstützungssystem und Kunstherz, sowie Herzklappenprothesen.

Besonders eignen sich die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung der Herzinsuffizienz.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative 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.

Ganz besonders eignen sich die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, und/oder Durchblutungsstörungen und Mikroangiopathien bei Diabetes.

Die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite eignen sich auch zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung der oben genannten Erkrankungen bei Kindern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite.

Die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, Antidiabetika, Blutdruck-Senker, Sympathikustonus senkende Mittel, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkende Mittel sowie Antioxidantien, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, organische Nitrate und NO-Donatoren, IP- Rezeptor Agonisten, positiv inotrop wirksame Verbindungen, Calcium-Sensitizer, ACE Inhibitoren, cGMP und cAMP modulierende Verbindungen, natriuretische Peptide, NO-unabhängige Stimulatoren der Guanylatcyclase, NO-unabhängige Aktivatoren der Guanylatcyclase, Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase, die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, den Energiestoffwechsel des Herzens modulierende Verbindungen, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika (COX-Inhibitoren, LTB_4-Rezeptor-Antagonisten, LTB_4-Synthese Hemmer), Analgetika (Aspirin), Antidepressiva und andere Psychopharmaka.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Kombinationen mit mindestens einer der Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite mit mindestens einem den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoff, einem Antidiabetikum, einem blutdrucksenkenden Wirkstoff und/oder einem antithrombotisch wirkenden Mittel.

Die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite können vorzugsweise mit einem oder mehreren der im folgenden genannten Wirkstoffe kombiniert werden:

- den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, ACAT-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, LDL-Rezeptor-Induktoren, Cholesterin-Absorptionshemmer wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimide, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. Elobixibat (AZD-7806), S-8921, AK-105, Canosimibe (BARI-1741, AVE-5530), SC-435 oder SC-635, MTP-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide oder JTT-130, Lipase-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, LpL-Aktivatoren, Fibrate, Niacin, CETP-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib, Dalcetrapib (JTT-705) oder CETP Vakzine (Avant), PPAR-γ- und/oder PPAR-δ-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone und/oder Endurobol (GW-501516), RXR-Modulatoren, FXR-Modulatoren, LXR-Modulatoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin oder 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren, Lp(a)-Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Rimonabant oder Surinabant (SR-147778), Leptin-Rezeptor-Agonisten, Bombesin-Rezeptor-Agonisten, Histamin-Rezeptor-Agonisten, Agonisten des Niacin-Rezeptors, wie beispielhaft und vorzugsweise Niacin, Acipimox, Acifran oder Radecol, sowie der Antioxidantien / Radikalfänger wie beispielhaft und vorzugsweise Probucol, Succinobucol (AGI-1067), BO-653 oder AEOL-10150;
- Antidiabetika, die in der Roten Liste 2014, Kapitel 12 genannt sind. Unter Antidiabetika werden vorzugsweise Insulin und Insulinderivate sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe verstanden. Insulin und Insulinderivate umfasst hierbei sowohl Insuline tierischen, menschlichen oder biotechnologischen Ursprungs als auch Gemische hieraus. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Glukosidase-Inhibitoren und PPAR-gamma-Agonisten. Als Sulphonylharnstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid oder Gliclazid, als Biguanid sei beispielhaft und vorzugsweise genannt Metformin, als Meglitinid-Derivate seien beispielhaft und vorzugsweise genannt Repaglinid oder Nateglinid, als Glukosidase-Inhibitoren seien beispielhaft und vorzugsweise genannt Miglitol oder Acarbose, Oxadiazolidinone, Thiazolidindione, GLP 1-Rezeptor-Agonisten, Glukagon-Antagonisten, Insulin-Sensitizer, CCK 1-

Rezeptor-Agonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme sowie der Kaliumkanalöffner, wie z.B. denjenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart sind;

- den Blutdruck senkenden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Valsartan, Candesartan, Embusartan oder Telmisartan, ACE-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, alpha-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, ECE-Inhibitoren, Rhokinase Inhibitoren und der Vasopeptidase-Inhibitoren, sowie der Diuretika, wie beispielhaft und vorzugsweise einem Schleifendiuretikum wie Furosemid, Bumetanid oder Torsemid, oder einem Thiazid- oder Thiazid-ähnlichen Diuretikum wie Chlorthiazid oder Hydrochlorthiazid oder A1 Antagonisten wie Rolofylline, Tonopofylline und SLV-320;
- den Sympathikustonus senkende Mittel wie beispielhaft und vorzugsweise Reserpin, Clonidin oder alpha-Methyl-Dopa, oder in Kombination mit einem Kaliumkanal-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Minoxidil, Diazoxid, Dihydralazin oder Hydralazin;
- antithrombotisch wirkenden Mitteln, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin, Cilostazol oder Dipyridamol, oder der Antikoagulantien wie Thrombin-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, Edoxaban (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, mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat oder mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin;
- Aldosteron- und Mineralokorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton, Eplerenon oder Finerenon;
- Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan oder Satavaptan (SR-121463);

- organischen Nitraten und NO-Donatoren wie beispielhaft und vorzugweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, oder in Kombination mit inhalativem NO;
- IP-Rezeptor Agonisten wie wie beispielhaft und vorzugweise Iloprost, Treprostinil, Beraprost und Selexipag (NS-304);
- positiv-inotrop wirksame Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Herzglycosiden (Digoxin), beta-adrenergen und dopaminergen Agonisten wie Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin oder Dobutamin;
- Calcium-Sensitizern, wie beispielhaft und vorzugsweise Levosimendan;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil sowie PDE 3-Inhibitoren wie Milrinone;
- natriuretischen Peptiden, wie z.B. "atrial natriuretic peptide" (ANP, Anaritide), "B-type natriuretic peptide" oder "brain natriuretic peptide" (BNP, Nesiritide), "C-type natriuretic peptide" (CNP) sowie Urodilatin;
- NO-unabhängigen, jedoch Häm-abhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;
- NO- und Häm-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;
- Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase (HNE), wie beispielsweise Sivelestat und DX-890 (Reltran);
- die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, wie beispielsweise Tyrosinkinase-Inhibitoren und Multikinase Inhibitoren, insbesondere Sorafenib, Imatinib, Gefitinib und Erlotinib; und/oder
- den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussenden Verbindungen, wie beispielweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazine und Trimetazidine.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen enthaltend mindestens eine der Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite sowie einen oder mehrere weitere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), Diuretika, beta-Rezeptoren-Blocker, organische Nitrate und NO-Donatoren, ACE-Inhibitoren, Angiotensin AII-

Antagonisten, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien, sowie deren Verwendung zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen enthaltend mindestens eine der Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite sowie einen oder mehrere weitere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Heparin, Antidiabetika, ACE-Hemmer, Diuretika und Antibiotika, sowie deren Verwendung in einem Verfahren zur Förderung diabetischer Wundheilung und zur Behandlung und/oder Prävention von diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer der Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite in einem Verfahren zur Förderung diabetischer Wundheilung und zur Behandlung und/oder Prävention von diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, wobei die Verbindung der Formel (I) zusätzlich zu einer oder mehreren der folgenden physikalischen und/oder topischen Therapien eingesetzt wird: Wundmanagement wie Verbände, Wundausschneidung, Gewichtsabnahme bei angepasstem Schuhwerk, PDGF (Regranex), hyperbare Sauerstofftherapie, Wundtherapie mit negativem Druck.

Die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, 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 schnell und/oder modifiziert die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite 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 magensaft-resistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), 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 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.

Bevorzugt ist die orale Applikation.

Bei der beispielhaften Verwendung der Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite zur Förderung der diabetischen Wundheilung, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, ist neben der oralen Applikation auch die Applikation in Form einer topischen Formulierung bevorzugt.

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

Die Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite 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, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, 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.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis 250 mg je 24 Stunden, bevorzugt von 0,1 bis 50 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Die Dosis kann in mehrere Applikationen pro Tag aufgeteilt werden. Beispiele sind eine zwei- oder dreimal tägliche Applikation.

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.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite , wie zuvor beschrieben, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite ,wie zuvor beschrieben, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von Herzinsuffizienz, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Nephropathie, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten und CREST-Syndrom, sowie zur diabetischen Wundheilung, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite , wie zuvor beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite , wie zuvor beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von Herzinsuffizienz, peripheren und

kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Nephropathie, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten und CREST-Syndrom, sowie zur diabetischen Wundheilung, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite , wie zuvor beschrieben, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite , wie zuvor beschrieben, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, Antidiabetika, Blutdruck-Senkern, Sympathikustonus senkenden Mitteln, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkenden Mitteln sowie Antioxidantien, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, organischen Nitraten und NO-Donatoren, IP- Rezeptor Agonisten, positiv inotrop wirksamen Verbindungen, Calcium-Sensitizern, ACE Inhibitoren, cGMP und cAMP modulierenden Verbindungen, natriuretischen Peptiden, NO-unabhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, NO-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, den Energiestoffwechsel des Herzens modulierenden Verbindungen, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika, Analgetika, Antidepressiva und anderen Psychopharmaka.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite , wie zuvor beschrieben, oder eines Arzneimittels, wie zuvor beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Prophylaxe von primären und sekundären Formen von Herzinsuffizienz, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Nephropathie, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten und CREST-Syndrom, sowie zur diabetischen Wundheilung, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I) und dessen Metabolite , wie zuvor beschrieben, oder eines Arzneimittels, wie zuvor beschrieben.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel nicht bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Trifluoracetat", "Oxalat-Salz", "Natrium-Salz" bzw. "x HCl", "x CF_3COOH", "x$C_2O_4^{2-}$", "x Na^+" bei solchen Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

Sinngemäß gleiches gilt für den Fall, dass Synthese-Intermediate oder Ausführungsbeispiele oder Salze hiervon nach den beschriebenen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren in Form von Solvaten, wie beispielsweise Hydraten, erhalten wurden, deren stöchiometrische Zusammensetzung (sofern definierter Art) nicht bekannt ist.

A) Beispiele

Abkürzungen:

ACN	Acetonitril
ca.	circa
d	Tag(e), Dublett (bei NMR)
DC	Dünnschicht-Chromatographie
dd	Doppeltes Dublett (bei NMR)
DIPEA	*N,N*-Diisopropylethylamin
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HV	Hochvakuum
m	Multiplett (bei NMR)
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
MWCO	Molecular weight cut-off
NMR	Kernresonanzspektroskopie
q	Quartett (bei NMR)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (bei NMR)
SPE	Solid Phase Extraction
t	Triplett (bei NMR)
T3P	Propylphosphonsäureanhydrid 50%ig in Essigsäureethylester oder DMF
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (LC-MS): Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 mm x 1 mm; 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 MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Agient ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2min 98% A → 3.0 min 5% A→ 4.5 min 5% A ; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS): Instrument MS: Agilent 6200 Series TOF; Instrument HPLC: Agilent 1290 Infinity Serie, Säule: Kinetex® C18, 50x2.1 mm, 1.7 µm; Eluent A: 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0-0.2 min 5% B →3.0 min 90 % B →3.5 min 90% B; Ofen: 40 °C, Fluss: 1 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): Instrument: Thermo Scientific FT-MS UHPLC+ system; Thermo Scientific UltiMate 3000; Säule: Waters, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 µm; Eluent A: 1 l water + 0.01% Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure: 0.0 min 10% B → 2.5 min 95% B → 3.5 min 95% B; Ofen: 50°C; Flussrate: 0.90 ml/min; UV-Detektion: 210 nm/ Optimum Integration Path 210-300 nm

Methode 5 (LC-MS): Instrument: Agilent 6200 series TOF/6500 series, Q-TOF B.06.01 (B6172 SP1); Säule: Kinetex, 50 x 2,1 mm, C18 1,7 µm; Eluent A: water + 0.1% Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure: 0,0 min 5% B → 0,2 min 5% B → 3,0 min 90% B → 3,5 min 90% B; Ofen: 40°C; Flussrate: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm

Methode 1 (HPLC-UV): Nucleodur® Gravity C18, 250 x 4 mm, 5 µm, Eluent A: 0.2% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril, 0 min 95% A → 60 min 15% B; Ofen: 20 °C, Fluss: 1 ml/min, UV-Detektion: 270 nm.

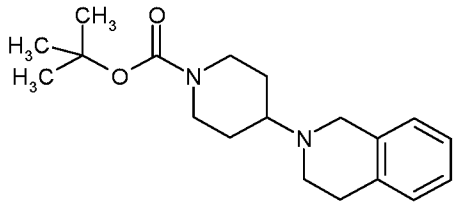
Methode 2 (HPLC-UV): Phenomenex Synergi HydroRP®, 150x2 mm, 4 µm, Eluent A: 0.2% Trifluoressigsäure, Eluent B: Acetonitril, isokratisch 85%A/15%B; Ofen: 20 °C, Fluss: 0.375 ml/min, UV-Detektion: 268 nm.

Methode 3 (HPLC-UV): Nucleodur® Gravity C18, 250 x 4 mm, 5 µm, Eluent A: 0,2% Phosporsäure, Eluent B: Acetonitril, 0 min 0% B → 5 min 0% B → 35 min 100% B; Fluss: 1,5 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

tert-Butyl-4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat



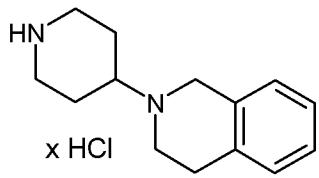
150 g (753 mmol) tert-Butyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat sowie 120 g (903 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin wurden in 1500 ml THF gelöst und mit 239 g (1129 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt wobei die Temperatur des Gemisches bei ca. 30°C gehalten wurde. Es wurde ca. 1 h bei RT nachgerührt und anschließend mit ca. 1000 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wurde mit ca. 500 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit weiteren 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 234 g (98% d. Th.) des Zielproduktes erhalten, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde.

LC-MS [Methode 1]: R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $(M + H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1.47 (s, 9 H) 1.48 - 1.60 (m, 2 H) 1.75 - 1.94 (m, 3 H) 2.56 - 2.66 (m, 1 H) 2.67 - 2.81 (m, 2 H) 2.81 - 2.93 (m, 4 H) 3.78 (s, 2 H) 4.08 - 4.27 (m, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 3 H).

Beispiel 2A

2-(Piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid



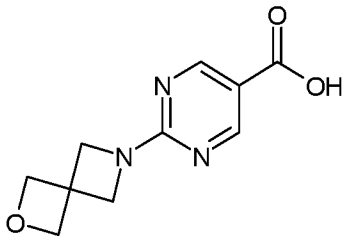
210 g (664 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A wurden in 1600 ml Dichlormethan gelöst und mit 830 ml (3318 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt wobei die Temperatur des Gemisches bei 25-30°C gehalten wurde. Das Produkt begann nach ca. 1/3 der Zugabe zu kristallisieren. Es wurde ca. 20 h bei RT nachgerührt und anschließend mit ca. 2000 ml tert-Butyl-methylether versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit tert-Butyl-methylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 185 g (97% d. Th.) des Zielproduktes als weißer Feststoff erhalten.

LC-MS [Methode 2]: R_t = 2.08 min; MS (ESIpos): m/z = 217 $(M + H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.96 - 2.20 (m, 2H), 2.28 - 2.44 (m, 2H), 2.81 - 3.51 (m, 6H), 3.51 - 3.80 (m, 3H), 4.33 - 4.51 (m, 2H), 7.17 - 7.35 (m, 4H), 8.92 - 9.10 (m, 1H), 9.12 - 9.32 (m, 1H), 11.47 (br. s, 1H).

Beispiel 18A

2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-carbonsäure



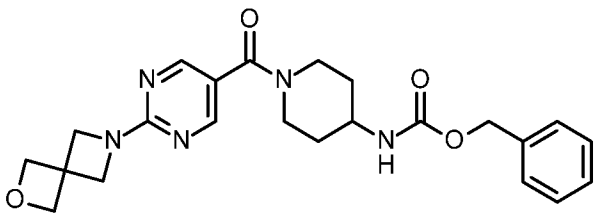
17.7 g Methyl-2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-carboxylat (75mmol) wurden in 120 ml Ethanol vorgelegt und mit 148 ml 1 molarer Natriumhydroxidlösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wurde eingeengt und anschließend erst in ca. 150 ml Wasser gelöst und dann mit 1 M Salzsäure auf pH 5 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es wurden 16.3 g Produkt (98 % d. Th.) isoliert.

LC-MS [Methode 2]: R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 222 $(M + H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.30 (s, 4H), 4.73 (s, 4H), 8.74 (s, 2H), 12.87 (br. s, 1H).

Beispiel 30A

Benzyl-(1-{[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimidin-5-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)carbamat



11,3 g (51,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A und 15,0 g (64,0 mmol) 4-Cbz-aminopiperidin (CAS 182223-54-7, kommerziell erhältlich z. B. Apollo Scientific Produkt Code OR301035) wurden in 225 ml Dichlormethan vorgelegt, 35,7 ml (205 mmol) N,N-Diisopropylethylamin zugegeben und dann T3P (50 Gew.-% Lsg. in Dichlormethan, Euticals) bei max 25°C zugetropft. Es wurde bei RT gerührt, nach 1h 75 ml Wasser zugegeben und 30 min stark gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, anschließend filtriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde in

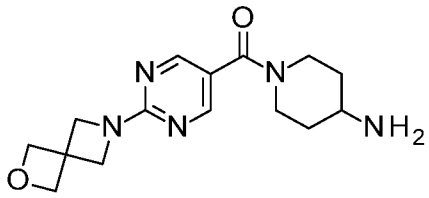
Dichlormethan aufgenommen, mit 100 ml Diisopropylether versetzt, Dichlormethan bis 320mbar/ 40°C Badtemperatur abdestilliert und die erhaltene Suspension mit 150 ml Diisopropylether versetzt. Es wurde über Nacht gerührt, der Feststoff isoliert, zweimal mit 25 ml Diisopropylether gewaschen und bei 35°C im Vakuum getrocknet (28 g Rohprodukt). 16,3g dieses Rohprodukts wurden in 100 ml 2-Propanol aufgenommen und bei RT für 0,5h verrührt. Der Feststoff wurde isoliert, zweimal mit 15 ml 2-Propanol gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Es wurden 10,8 g (48% d. Th.) der Zielverbindung als Feststoff erhalten.

LC-MS [Methode 1]: Rt = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.26 - 1.49 (m, 2 H) 1.96 - 2.12 (m, 2 H) 2.97 - 3.21 (m, 2 H) 3.64 - 3.88 (m, 2 H) 4.14 (br. s, 1 H), 4.34 (s, 4 H) 4.54 - 4.77 (m, 1 H) 4.86 (s, 4 H) 5.04 - 5.17 (m, 2 H) 7.35 (s, 5 H) 8.41 (s, 2 H)

Beispiel 31A

(4-Aminopiperidin-1-yl)[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimidin-5-yl]methanon



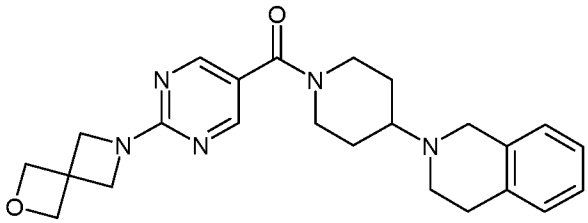
10,8 g (24,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A wurden in einem Glas-Druckreaktor in 200 ml Methanol vorgelegt und mit 2 g 10% Palladium auf Aktivkohle (K-218M, Heraeus) versetzt. Der Reaktor wurde inertisiert, mit 3 bar Wasserstoff beaufschlagt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Nach Inertisierung wurde über Kieselguhr filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat in Vakkum zu einem schaumigen Rückstand eingeengt. Man erhält 8,2 g der Zielverbindung (> 100% d. Th.) als Rohprodukt, das direkt weiter umgesetzt wurde.

LC-MS [Methode 4]: Rt = 0.21 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $(M + H)^+$

Ausführungsbeispiele

Beispiel 8 (Verbindung I)

[4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-yl]methanon



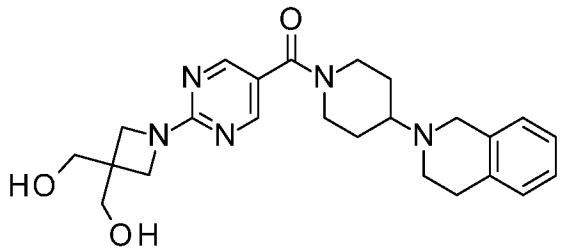
Eine Mischung von 15.5 g (70.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A und 20.27 g (70.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 320 ml Acetonitril wurde mit 61.0 ml (350.3 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 50.05 ml (84.1 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) versetzt und anschließend 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde mit weiteren 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mi 500 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit 100 ml Methanol versezt auf 55°C erhitzt wobei keine klare Lösung entstand. Unter Rühren wurde auf RT abgekühlt und mit 250 ml Diethylether versetzt. Nach 30 min wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit wenig Diethylether gewaschen und im HV getrocknet. Es wurden 17.2 g (59% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS [Methode 1]: R_t = 0.50 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $(M + H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.43 - 1.60 (m, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 2H), 2.63 - 2.73 (m, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.81 - 3.15 (m, 2H), 3.5 - 4.7 (br. M, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.73 (s, 4H), 6.99 - 7.13 (m, 4H), 8.43 (s, 2H).

Beispiel I-A'-2

{2-[3,3-Bis(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}[4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]methanon



Eine Suspension von 20 g (48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 in 60 ml Wasser wurde mit konz. Schwefelsäure (5.1 ml, 95 mmol) versetzt und anschließend für 3,5 h auf 70°C erwärmt. Die gelb-orange Lösung wurde auf RT abgekühlt, filtriert und das Filtrat anschließend lyophilisiert. Das erhaltene Lyophilisat wurde in THF gelöst, mit 1N Natronlauge extrahiert und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum zur Trockene eingeengt und zweimal jeweils in Dichlormethan aufgenommen und wieder im Vakuum zu einem getrockneten Schaum eingeengt (28,6 g Rohprodukt).

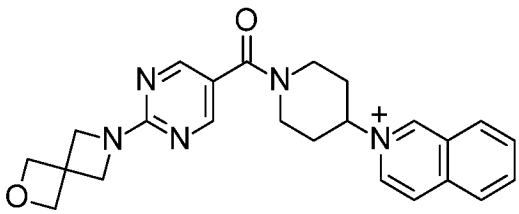
15 g Rohprodukt wurden mittels Kieselgel-Flashchromatographie (Eluent Dichlormethan/Methanol 10% → 90%) gereinigt, die Produktfraktion im Vakuum zur Trockene eingeengt (7,3 g), in tert-Butylmethylether (100 ml) suspendiert und über Nacht bei RT gerührt. Der Feststoff wurde isoliert, mit tert-Butylmethylether gewaschen und über Nacht im Vakkum bei 35°C getrocknet. Es wurden 6,3 g (30% d. Th.) der Zielverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

LC-MS [Methode 4]: R_t = 0.57 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $(M + H)^+$

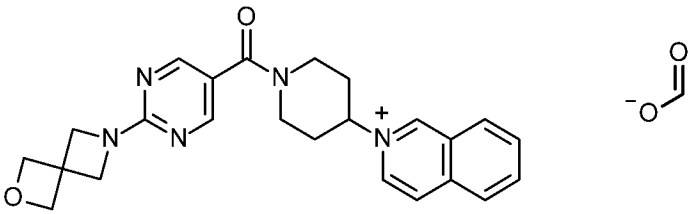
(I-A'-2): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.65 - 1.87 (m, 2 H) 2.02 - 2.24 (m, 2 H) 2.90 - 3.23 (br. m, 4 H) 3.31 - 3.43 (m, 1 H) 3.54 (s, 4 H) 3.60 - 3.80 (br.m, 2 H) 3.83 (s, 4 H) 4.44 - 4.50 (m, 4 H, unter breitem Signal) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.25 - 7.39 (m, 3 H) 8.44 (s, 2 H) 9.84 (br. s, 1 H), 1H nicht sichtbar (OH).

Beispiel I-C-1

2-(1-{[2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimidin-5-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)isochinolinium*



*Diese Verbindung liegt als ein Gemisch aus Chlorid und Formiat-Salz vor



7,5 g (24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A und 8,2 g (24 mmol) 2-(2,4-Dinitrophenyl)isochinoliniumchlorid (Herstellung nach *Barbier et al, J. Org. Chem, 1996, Vol. 61, 9596–*

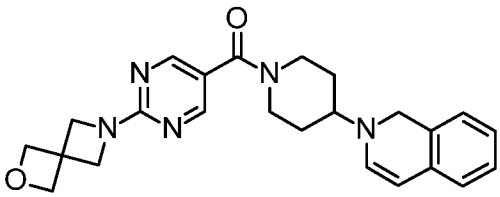
9598) wurden in 60 ml wasserfreiem-Butanol suspendiert und für 1 h bei 100°C gerührt. Die rot-braune Lösung wurde auf RT abgekühlt, 60 ml Wasser und 100 ml *tert.*-Butylmethylether zugegeben und anschließend filtriert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit 25 ml tert-Butylmethylether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit 15 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mittels präparativer HPLC gereinigt (Injektionsvolumen: je 3.6 ml Lösung; Säule: Phenomenex Luna C18(2), 250 mm x 20.1 mm, 5 µm, Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: + 0.1% Ameisensäure, Gradient 0min = 90% A, 10min = 70% A, 10,1min = 5% A, 15min = 5% A 25 min= 5% A; Fluss 20 ml/min, UV-Detektion: 210 nm). Die Produktfraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingeengt und am HV getrocknet. Es wurden 0,69 g (9 % d. Th.) der Zielverbindung als gemischtes Chlorid/Formiat-Salz isoliert.

LC-MS [Methode 1]: R_t = 0.42 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $(M)^+$

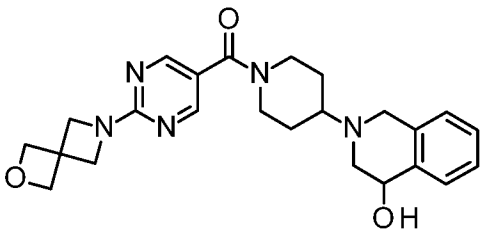
(I-C-1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.11 - 2.37 (m, 4 H) 2.96 - 3.76 (br. m, 4 H, unter breitem Signal) 4.22 - 4.27 (m, 1 H) 4.22 - 4.28 (m, 4 H) 4.73 (s, 4 H) 5.05 - 5.22 (m, 1 H) 8.01 - 8.14 (m, 1 H) 8.28 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 8.36 (br d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.48 - 8.54 (m, 3 H) 8.63 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 8.93 (d, J=6.7 Hz, 1 H) 10.20 (s, 1 H, Formiat-Salz). Mischung enthält 4.7gew% Chlorid, 3.1gew% Formiat.

Beispiel I-B-1 und I-A'-3

[4-(Isochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimidin-5-yl]methanon **(I-B-1)**



[4-(4-Hydroxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimidin-5-yl]methanon **(I-A'-3)**



145.2 mg der Verbindung (I) aus Beispiel 8 wurden in 4.33 mL Acetonitril gelöst. In einem separaten Gefäß wurden 5.31 g Codexis® MCYP-RXN BUFFER (Codexis Inc., US) in 146.25 mL entionisiertem Wasser gelöst. Zu 121.25 mL der Codexis® MCYP-RXN BUFFER-Lösung wurden 3.75 mL der Acetonitrilstammlösung der Verbindung (I) aus Beispiel 8 zugegeben. Der pH-Wert wurde kontrolliert (7.98). In einem Erlenmeyerkolben mit Schikanen wurden 93.75 mg des Enzyms Codexis® MCYP-P1.2F02 in 25 mL der Codexis® MCYP-RXN BUFFER Lösung vorgelöst und anschließend 121.25 mL der gepufferten Lösung von der Verbindung (I) aus Beispiel 8 zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 32.5 °C und 150 rpm in einem Wasserbad für 24 h inkubiert (Substratkonzentration: 2 mM, Enzymkonzentration: 6 µM). Die ausgefallenen Proteine wurden mittels Zentrifugation entfernt und der Überstand mittels Tangentialflussfiltration (Vivaflow 50®, MWCO = 30 kDa, Sartorius AG, DE). Die Tangentialflussfiltrationskassette wurde 3x mit 30-50 mL H_2O/ACN 90/10 (v/v) gewaschen und die vereinigten Phasen unter reduziertem Druck auf ein Gesamtvolumen von ca. 25 mL aufkonzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde in mehreren Portionen mittels präparativer HPLC gereinigt (Nucleodur® Gravity C18, 250x21 mm, 5 µm, 30 ml/min, ACN/0.2% Ameisensäure; 0 min 5% ACN, 34 min 9.5% ACN, 36 min 50% ACN, 45 min 50% ACN, 254 nm). Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.2% wässr. Ameisensäure verdünnt und über 3 SPE-Kartuschen eluiert (BondElut C18, 10 g, 60 mL Volumen, Agilent Technologies, Inc., US). Die SPE-Kartuschen wurden jeweils mit 50 mL 0.2% wässr. Ameisensäure/ACN 10/90 (v/v) eluiert, das Eluat mit 200 mL ACN verdünnt, unter reduziertem Druck aufkonzentriert und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Es verblieben (M-1) (2.6 mg, 6.3 µmol, 2.1% d. Th., 93% Reinheit) und M-5 (7.4 mg, 17.0 µmol, 5.7% d. Th., 98.9% Reinheit) neben kleineren Mengen (M-2).

LC-MS [Methode 3]:

(M-1): R_t = 0.75 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $(M+H)^+$

(M-5): R_t = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $(M+H)^+$

HPLC-UV [Methode 1]:

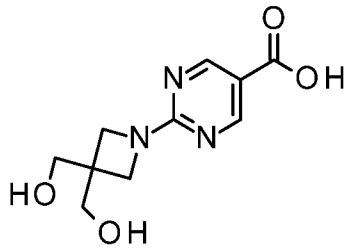
(M-1): R_t = 26.17 min, **(M-5):** R_t = 21.58 min

(M-1): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.68-1.75 (m, 4 H), 3.16-3.22 (m, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 4.22-4.27 (m, 4 H), 4.73 (s, 4 H), 5.21 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.75-6.83 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 6.93-6.98 (m,1 H), 7.01-7.06 (m 1 H), 8.44-8.48 (m, 2 H), nicht sichtbar 2x N($\underline{CH_2}$-CH_2).

(M-5): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.43-1.58 (m, 2 H), 1.81-1.86 (m, 2 H), 2.43-2.48 (m, 1 H), 2.67-2.74 (m, 1 H), 2.98-3.05 (m, 1 H), 3.57-3.59 (m, 2 H), 4.26 (s, 4 H), 4.56-4.61 (m, 1 H), 4.73 (s, 4 H), 7.02-7.07 (m, 1 H), 7.13-7.20 (m, 2 H), 7.40-7.44 (m, 1 H), 8.44 (s, 2 H), 1 H nicht sichtbar (OH), nicht sichtbar 2x N($\underline{CH_2}$-CH_2).

Beispiel I-A'-1

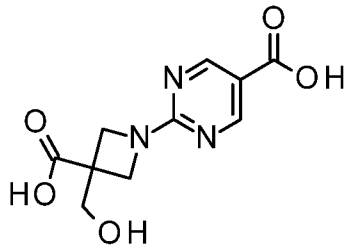
2-[3,3-Bis(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-carbonsäure



693 mg 2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-carbonsäure (Beispiel 18A) (3.13 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in 15 mL Schwefelsäure (10% v/v) gelöst und unter Mikrowellenbedingungen bei 60 °C für 2.5 h gerührt. Die erhaltene Rohmischung wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

LC-MS [Methode 3]: R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 240 $(M+H)^+$

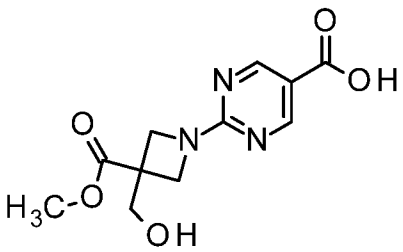
2-[3-Carboxy-3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-carbonsäure



Der pH-Wert der Rohmischung des vorherigen Syntheseschritts wurde mit 2 mL wässr. NaOH (50% v/v) auf pH 14 eingestellt und Kaliumpermanganat (988 mg, 6.26 mmol, 2.0 eq.) in zwei Portionen zugegeben. Die dunkle Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Entstandenes MnO_2 wurde nach 24 h abfiltriert. Nach vollständiger Reaktion wurden erneut entstandene Feststoffe abfiltriert, vorsichtig mit Methanol gewaschen, das Filtrat mit Ameisensäure angesäuert und unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Der verbliebene Feststoff wurde in 2 x mit Methanol suspendiert und für 2 h im Ultraschallbad gehalten. Die vereinigten Extrakte wurden unter reduziertem Druck bis zur Trockne aufkonzentriert. Die erhaltene Rohmischung wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

LC-MS [Methode 3]: R_t = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 254 $(M+H)^+$

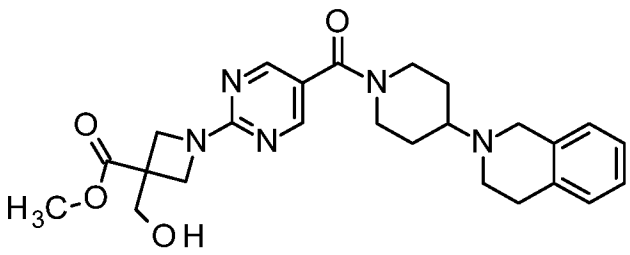
2-[3-(Hydroxymethyl)-3-(methoxycarbonyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-carbonsäure



2-[3-Carboxy-3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-carbonsäure (378 mg, 0.84 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in trockenem Methanol (10 mL) aufgenommen und eine kleine Menge Na_2SO_4 zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt, wobei Thionylchlorid (244 µL, 3.35 mmol, 4.0 Äquiv.) in 4 Portionen über 2 Tage zugegeben wurde. Die Mischung wurde unter reduziertem Druck zur Trockne aufkonzentriert und das Rohprodukt mittels präp. HPLC in 3 Portionen gereinigt (Phenomenex Aqua® C18, 150x21 mm, 5 µm, 25 ml/min, 0.2% Ameisensäure/ACN = 85/15, v/v, 274 nm). Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit 70 mL 0.2% HCOOH verdünnt, über eine SPE-Kartusche (BondElut C18, 20 g, Agilent Technologies, Inc., US) gegeben und mit einer Mischung aus MeOH + 0.2% HCOOH (160 mL) eluiert. Das Filtrat wurde zur Trockne aufkonzentriert und im Vakuum getrocknet. Der gewünschte Ester verblieb als weisser Feststoff (107.2 mg, 0.40 mmol, 48%).

LC-MS [Methode 3]: R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 268 $(M+H)^+$

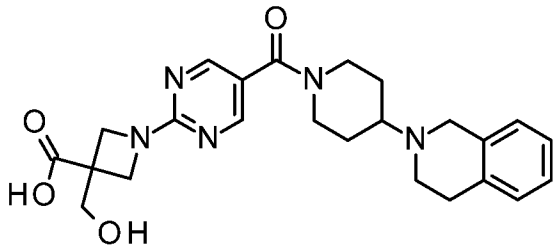
Methyl-1-(5-{[4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrimidin-2-yl)-3-(hydroxymethyl)azetidin-3-carboxylat



2-[3-(Hydroxymethyl)-3-(methoxycarbonyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-carbonsäure (17 mg, 63.6 µmol, 1.0 Äquiv.) und 2-(Piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid (18.4 mg, 63.3 µmol, 1.0 Äquiv.) wurden in trockenem DMF (1 mL) suspendiert. Nach Zugabe von DIPEA (55 µL, 318.1 µmol, 5.0 Äquiv.) und HATU (29 mg, 76.3 µmol, 1.2 Äquiv.) wurde die Mischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Rohmischung wurde ohne weitere Aufreinigung direkt im Anschluss für die finale Esterverseifungsreaktion eingesetzt.

LC-MS [Methode 3]: R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $(M+H)^+$

1-(5-{[4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrimidin-2-yl)-3-(hydroxymethyl)azetidin-3-carbonsäure (M-3)



Zur Rohmischung des vorherigen Syntheseschritts wurde wässrige NaOH (0.5 mL, 1 N) zugegeben und die Mischung für eine weiter Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 1 mL HCOOH angesäuert und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Reinigung über präp. HPLC (Phenomenex Synergi HydroRP® C18, 250x10 mm, 5 µm, 7 ml/min, 0.4% TFA/ACN = 85/15, v/v, 268 nm) lieferte das gewünschte Produkt als weissen Feststoff (25.8 mg, 57.2 µmol, 90%).

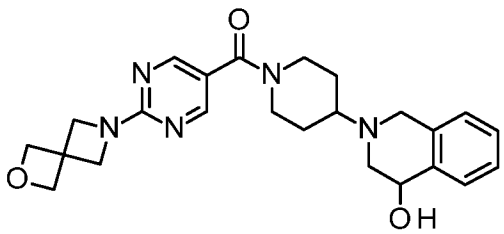
LC-MS [Methode 3]: R_t = 0.66 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $(M+H)^+$

HPLC-UV [Methode 2]:R_t = 4.11 min

(I-A'-1): ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.70-1.84 (m, 2 H), 2.04-2.21 (m, 2 H), 3.06-3.16 (m, 2 H), 3.33-3.42 (m, 1 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 3.76 (br s, 1 H), 3.78 (br s, 2 H), 4.05 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 4.19 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 4.45-4.49 (m, 2 H), 7.21-7.24 (m, 1 H), 7.26-7.30 (m, 1 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 8.47 (s, 2 H), 12.9 (br s, 1 H, COOH), 1 H nicht sichtbar, OH, nicht sichtbar 2x N(CH_2-CH2).

Beispiel I-A'-3

[4-(4-Hydroxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimidin-5-yl]methanon



1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-4-ol hydrochloride (0.70 g, 5.12 mmol) wurde in 15 ml THF vorgelegt. Tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (1.02 g, 5.12 mmol) und Essigsäure (0.292 ml, 5.12 mmol) wurden zugesetzt. Nach der portionsweisen Zugabe von Natriumtriacetoxyborhydrid (1.70 g, 8.02 mmol) wurde für 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter Sodium hydrogencarbonate Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und zur Kieselgel-Flashchromatographie (Eluent Dichlormethan/Methanol 5% → 25%) eingesetzt. Zur weiteren Aufreinigung wurde die Kieselgel-Flashchromatographie mit dem Eluent Heptan/Essigester 20% → 100% wiederholt. Es wurden 1,1 g der Zwischenverbindung tert-Butyl-4-(4-hydroxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat erhalten.

LC-MS [Methode 5]: R_t = 0.943 min; MS (ESIpos): m/z = 333 $(M + H)^+$.

Die vollständige Menge der Zwischenverbindung wurde in 20 ml Dichlormethan gelöst und im Eisbad gekühlt. Chlorwasserstoff, 4 N Loesung in 1,4-Dioxan (8,3 ml) wurde zugsetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einrotieren wurde der Rückstand mit tert-Butanol gewaschen, in Methanol gelöst und wieder einrotiert. Es wurden 0.9 g der Zwischenverbindung 2-(Piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-ol hydrochlorid erhalten.

LC-MS [Methode 5]: R_t = 0.107 min; MS (ESIpos): m/z = 233 $(M + H)^+$.

Ein Aliquot von 0,69 g der Zwischenverbindung und 0,62 g (2,80 mmol) 2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimidin-5-carbonsäure wurden in 40 ml Acetonitril suspendiert. Die Suspension wurde im Eisbad gekühlt und 2,70 ml (15,50 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2,70 ml (4,56 mmol) Propanphosphonsaeure-cyclo-anhydrid, 50 Gew.-% Lsg. in Essigsaeureethylester wurden zugesetzt. Die entstehende klare Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der schwerlösliche Rückstand wurde durch Einrotieren aus Essigssäureethylester auf Kieselgel aufezogen und das beladene Kieselgel wurde zu einer Kieselgel-

Flashchromatographie (Eluent Essigsäureethylester/Methanol 20% → 88% mit je 0,1 ml Triethylamin pro 100 ml Eluent) eingesetzt. Es wurden 0,85 g des gewünschten Zielprodukts mit einer unzureichenden Reiheit erhalten. Nach Vereinigung mit dem Produkt aus einem Testansatz wurde die Gesamtmenge von 1,08 g über präp. HPLC (Nucleodur C18 Gravity® 5 µm, 250 x 21 mm,, 5 µm, 25 ml/min, 0,2% TEA/ACN = 80/20, v/v, 268 nm) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und eine Festphasen-Extraktion über ein 20 g RP-18-Kartusche lieferte das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff (0,67 g, 1,54 mmol, 30%).

Reinheit HPLC-UV [Methode 3]: 99,4%,

LC-MS [Methode 5]: R_t = 0.697 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $(M + H)^+$

(I-A'-3): ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.46 – 3.75 (br, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 2H), 3.01 (br dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 3.17 – 2.77 (br, 2H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.46 (br dd, *J* = 10.9, 7.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.58 – 1.42 (m, 2H)

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

B-1) *In vitro* Assays

B-1a) Antagonismus auf Adrenorezeptoren

Antagonismus auf den Adrenorezeptoren α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} wurde an humanen rekombinanten RBL Zellen (α_{2A}), HEK-293 Zellen (α_{2B}) und humanen CHO Zellen (α_{2C}) getestet. Als Stimulus wurde Epinephrine (α_{2A} und α_{2C}) bzw Dexmedetomidin (α_{2B}) verwendet. Diese Untersuchungen wurden bei Eurofins CEREP Panlabs unter Standardbedingungen unter der Study ID:FR095-0003115 Report 100042683 durchgeführt. Die Ergebnisse für den Antagonismus auf die Adrenorezeptoren α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1:

Beispiel-Nr.	α_{2A} IC_{50} [µM]	α_{2B} IC_{50} [µM]	α_{2C} IC_{50} [µM]
Verbindung (I)	0,59	11	0,071
I-C-1	N.C.	N.C.	N.C.
I-A'-2	0,23	10	1,5
I-A'-3	>10	N.C.	6,4

B-1b) Bindungsstudien an humanen α2-adrenergen–Rezeptoren

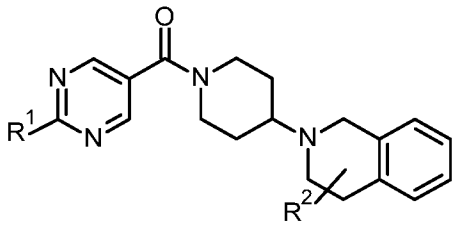
Die Bindung der Substanzen auf den Adrenorezeptoren α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} wurde durch Bindungsstudien bestimmt. Die Bindungstests wurden auf Grundlage von humanen rekombinanten CHO Zellen für die unterschiedlichen Rezeptoren durchgeführt. Als Ligand diente [^{3}H]RX 821002. Diese Untersuchungen wurden bei Eurofins CEREP Panlabs unter Standardbedingungen unter der Study ID:FR095-0003099 Report 100042685 durchgeführt. Die Ergebnisse für die Bindung auf die Adrenorezeptoren α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2:

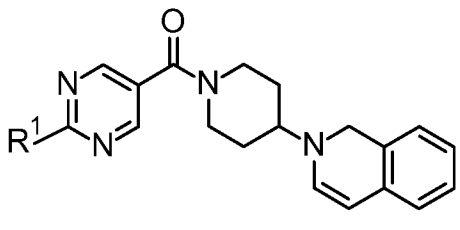
Beispiel-Nr.	α_{2A} IC_{50} [µM]	α_{2B} IC_{50} [µM]	α_{2C} IC_{50} [µM]
Verbindung (I)	0,43	0,46	0,0065
I-C-1	9,7	>30	0,21
I-A'-2	0,21	0,43	0,031
I-A'-3	7,5	13,1	0,17

Patentansprüche

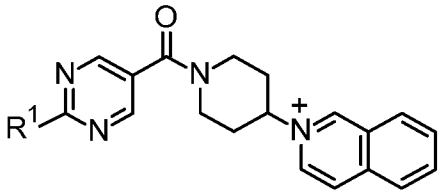
1. Verbindung der allgemeinen Formel allgemeinen Formel (I-A), (I-B) oder der allgemeinen Formel (I-C)



(I-A),



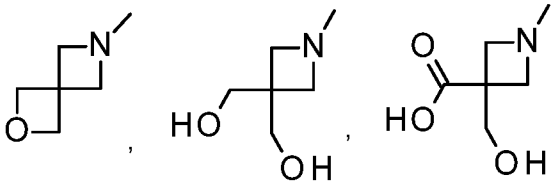
(I-B),



(I-C)

in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



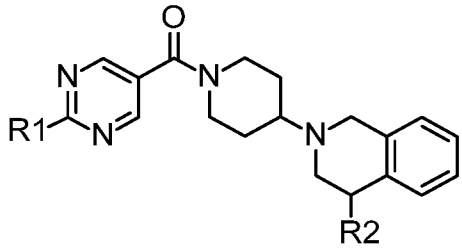
steht,

und

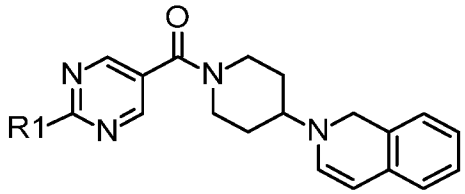
R^2 für Wasserstoff oder Hydroxy steht,

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

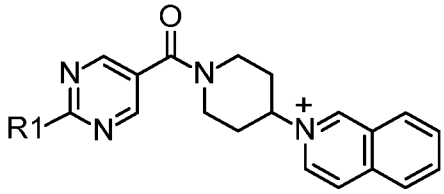
2. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass diese die allgemeine Formel (I-A'), (I-B) oder der allgemeinen Formel (I-C)



(I-A')



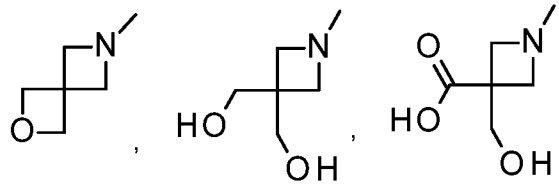
(I-B),



(I-C)

aufweisen, in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



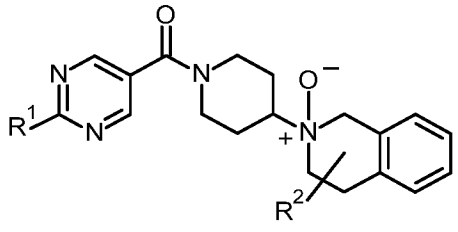
steht,

und

R^2 für Wasserstoff oder Hydroxy steht,

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

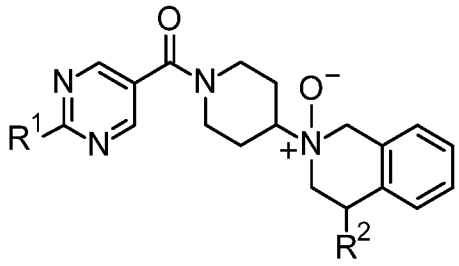
3. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindung (I-A) in Form des N-Oxides der allgemeinen Formel (I-A1)



(I-A1)

vorliegt, in welcher die Reste R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben.

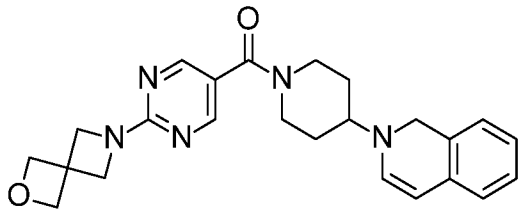
4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindung (I-A‘) in Form des N-Oxides der allgemeinen Formel (I-A‘1)



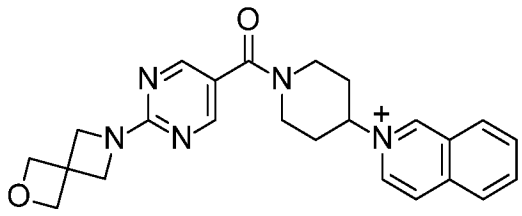
(I-A‘1)

vorliegt, in welcher die Reste R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben.

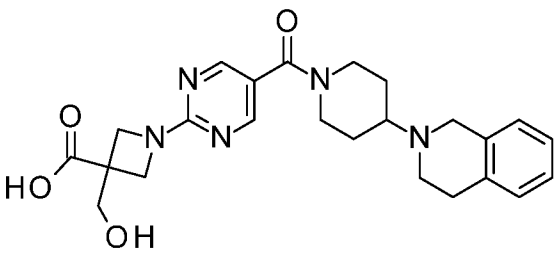
5. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese ausgewählt sind aus der Gruppe enthaltend Verbindungen



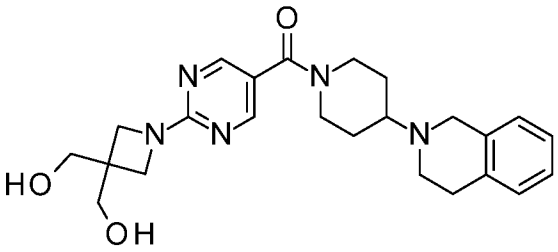
(I-B-1),



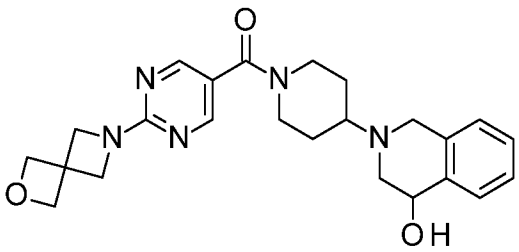
(I-C-1),



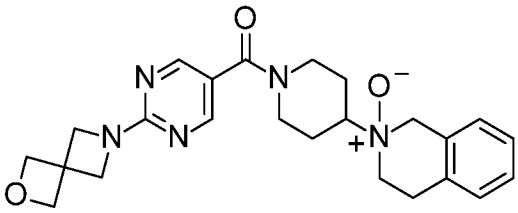
(I-A’-1),



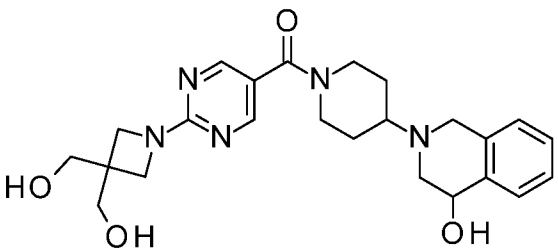
(I-A'-2),



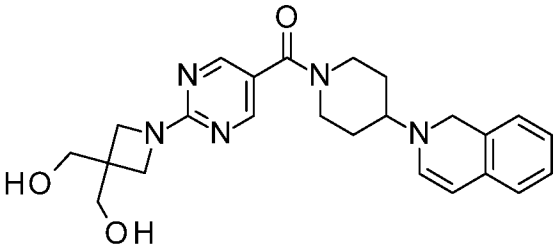
(I-A'-3),



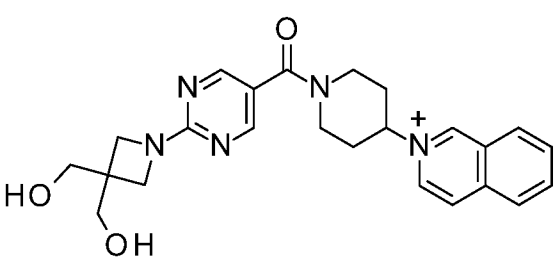
(I-A'1-1),



(I-A'-4),



(I-B-2),



(I-C-2).

6. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, Antidiabetika, Blutdruck-Senkern, Sympathikustonus senkenden Mitteln, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkenden Mitteln sowie Antioxidantien, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, organischen Nitraten und NO-Donatoren, IP- Rezeptor Agonisten, positiv inotrop wirksamen Verbindungen, Calcium-Sensitizern, ACE Inhibitoren, cGMP und cAMP modulierenden Verbindungen, natriuretischen Peptiden, NO-unabhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, NO-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, den Energiestoffwechsel des Herzens modulierenden Verbindungen, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika, Analgetika, Antidepressiva und anderen Psychopharmaka.

10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-

Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien.

11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien, in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 6 bis 8 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2020/053080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61P 3/10(2006.01)i; ***C07D 401/14***(2006.01)i; ***C07D 491/107***(2006.01)i; ***A61K 31/506***(2006.01)i

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015091414 A2 (BAYER PHARMA AG [DE]) 25 June 2015 (2015-06-25) cited in the application page 65; example 8 page 71; table 1 claims	1-11
A	WO 2015091417 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 25 June 2015 (2015-06-25) claims; examples	1-11
A	WILMA QUAGLIA ET AL. "鮫lpha] 2C -adrenoceptor modulators: a patent review" *EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS,* Vol. 21, No. 4, 17 March 2011 (2011-03-17), pages 455-481 DOI: 10.1517/13543776.2011.565333 ISSN: 1354-3776, XP055468486 the whole document	1-11

☐ 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
20 March 2020	**02 April 2020**

Name and mailing address of the ISA/EP	Authorized officer
European Patent Office **p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk** **Netherlands** Telephone No. **(+31-70)340-2040** Facsimile No. **(+31-70)340-3016**	**Bedel, Christian** Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2020/053080

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2015091414 A2	25 June 2015	AU 2014364732 A1	07 July 2016
		AU 2019202709 A1	16 May 2019
		CA 2934108 A1	25 June 2015
		CL 2016001578 A1	13 January 2017
		CN 106458978 A	22 February 2017
		CR 20160276 A	20 October 2016
		CU 20160088 A7	28 October 2016
		CY 1120701 T1	11 December 2019
		DK 3083592 T3	15 October 2018
		DO P2016000149 A	15 July 2016
		EA 201600477 A1	30 November 2016
		EP 3083592 A2	26 October 2016
		EP 3329920 A2	06 June 2018
		ES 2689023 T3	08 November 2018
		HR P20181536 T1	16 November 2018
		HU E039942 T2	28 February 2019
		IL 246246 A	31 October 2019
		JP 6487922 B2	20 March 2019
		JP 2017500321 A	05 January 2017
		JP 2019048875 A	28 March 2019
		KR 20160098425 A	18 August 2016
		LT 3083592 T	25 September 2018
		MX 365289 B	29 May 2019
		PE 20160846 A1	23 September 2016
		PH 12016501190 A1	25 July 2016
		PL 3083592 T3	31 December 2018
		PT 3083592 T	26 October 2018
		SG 11201604978Q A	28 July 2016
		SI 3083592 T1	28 September 2018
		TN 2016000250 A1	06 October 2017
		TW 201609701 A	16 March 2016
		US 2016318901 A1	03 November 2016
		US 2018141930 A1	24 May 2018
		US 2018141931 A1	24 May 2018
		UY 35887 A	31 July 2015
		WO 2015091414 A2	25 June 2015
WO 2015091417 A1	25 June 2015	AU 2014364735 A1	07 July 2016
		CA 2934133 A1	25 June 2015
		CN 105980374 A	28 September 2016
		CR 20160277 A	14 October 2016
		CU 20160089 A7	28 October 2016
		DO P2016000148 A	15 July 2016
		EA 201691278 A1	28 February 2017
		EP 3083593 A1	26 October 2016
		JP 2017501164 A	12 January 2017
		KR 20160098424 A	18 August 2016
		PE 20160842 A1	24 September 2016
		PH 12016501146 A1	15 August 2016
		SG 11201604949X A	28 July 2016
		TN 2016000249 A1	06 October 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2020/053080

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2016304491 A1	20 October 2016
		WO 2015091417 A1	25 June 2015

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2020/053080

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61P3/10 C07D401/14 C07D491/107 A61K31/506
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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2015/091414 A2 (BAYER PHARMA AG [DE]) 25. Juni 2015 (2015-06-25) in der Anmeldung erwähnt Seite 65; Beispiel 8 Seite 71; Tabelle 1 Ansprüche	1-11
A	WO 2015/091417 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 25. Juni 2015 (2015-06-25) Ansprüche; Beispiele	1-11

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] 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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20. März 2020	02/04/2020

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bedel, Christian

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2020/053080

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WILMA QUAGLIA ET AL: "[alpha] 2C -adrenoceptor modulators: a patent review", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, Bd. 21, Nr. 4, 17. März 2011 (2011-03-17), Seiten 455-481, XP055468486, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2011.565333 das ganze Dokument -----	1-11

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2020/053080

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2015091414 A2	25-06-2015	AU 2014364732 A1	07-07-2016
		AU 2019202709 A1	16-05-2019
		CA 2934108 A1	25-06-2015
		CL 2016001578 A1	13-01-2017
		CN 106458978 A	22-02-2017
		CR 20160276 A	20-10-2016
		CU 20160088 A7	28-10-2016
		CY 1120701 T1	11-12-2019
		DK 3083592 T3	15-10-2018
		DO P2016000149 A	15-07-2016
		EA 201600477 A1	30-11-2016
		EP 3083592 A2	26-10-2016
		EP 3329920 A2	06-06-2018
		ES 2689023 T3	08-11-2018
		HR P20181536 T1	16-11-2018
		HU E039942 T2	28-02-2019
		IL 246246 A	31-10-2019
		JP 6487922 B2	20-03-2019
		JP 2017500321 A	05-01-2017
		JP 2019048875 A	28-03-2019
		KR 20160098425 A	18-08-2016
		LT 3083592 T	25-09-2018
		MX 365289 B	29-05-2019
		PE 20160846 A1	23-09-2016
		PH 12016501190 A1	25-07-2016
		PL 3083592 T3	31-12-2018
		PT 3083592 T	26-10-2018
		SG 11201604978Q A	28-07-2016
		SI 3083592 T1	28-09-2018
		TN 2016000250 A1	06-10-2017
		TW 201609701 A	16-03-2016
		US 2016318901 A1	03-11-2016
		US 2018141930 A1	24-05-2018
		US 2018141931 A1	24-05-2018
		UY 35887 A	31-07-2015
		WO 2015091414 A2	25-06-2015
WO 2015091417 A1	25-06-2015	AU 2014364735 A1	07-07-2016
		CA 2934133 A1	25-06-2015
		CN 105980374 A	28-09-2016
		CR 20160277 A	14-10-2016
		CU 20160089 A7	28-10-2016
		DO P2016000148 A	15-07-2016
		EA 201691278 A1	28-02-2017
		EP 3083593 A1	26-10-2016
		JP 2017501164 A	12-01-2017
		KR 20160098424 A	18-08-2016
		PE 20160842 A1	24-09-2016
		PH 12016501146 A1	15-08-2016
		SG 11201604949X A	28-07-2016
		TN 2016000249 A1	06-10-2017
		US 2016304491 A1	20-10-2016
		WO 2015091417 A1	25-06-2015