(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 005 748 T2** 2007.12.27

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 691 804 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 005 748.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2004/013683**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 803 434.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/053685**
(86) PCT-Anmeldetag: **01.12.2004**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **16.06.2005**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.08.2006**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **04.04.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.12.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/403*** (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01)
C07C 203/04 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
03104484 **02.12.2003** **EP**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(73) Patentinhaber:
NicOx S.A., Sophia Antipolis, Valbonne, FR

(74) Vertreter:
HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(72) Erfinder:
DEL SOLDATO, Piero, I-20052 Monza (Milano), IT; BENEDINI, Francesca, I-20132 Milano, IT; ONGINI, Ennio, I-20090 Segrate (Milano), IT

(54) Bezeichnung: **NITROOXY-DERIVATE VON CARVEDILOL UND ANDEREN BETABLOCKERN ALS ANTIHYPERTENSIVA**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft β-adrenergische Blockerderivate. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung β-adrenergische Blocker-Nitrooxyderivate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten, und deren Verwendung zur Behandlung von Bluthochdruck, cardiovaskulären Erkrankungen, Glaukom, Migränekopfschmerz, vaskulären Erkrankungen und erhöhtem Augeninnendruck.

[0002] β-adrenergische Blocker (β-Blocker) werden weitverbreitet zur Behandlung von Bluthochdruck und cardiovaskulären Erkrankungen, einschliesslich Angina Pectoris, Arrhytmie, akutem Myocardinfarkt, hypertrophischer Cardiomyopathie und kongestivem Herzversagen, verwendet.

[0003] Sie wirken, um die Wirkung von Catecholaminen an Rezeptorstellen im Herz zu blockieren, jedoch unterscheiden sie sich etwas bezüglich ihrer Fähigkeit, Rezeptoren in Gefässen und der Lunge zu blockieren. Selektive β-Blocker wirken hauptsächlich auf das Herz, einige andere sind schwache Stimulatoren des β-Rezeptors, während sie weiterhin die Hauptwirkungen von Catecholaminen blockieren, einige blockieren sowohl die β1- als auch β2-Rezeptoren im Herzen und diejenigen in den Blutgefässen und weisen keine stimulierende Wirkung auf, und einige blockieren andere Catecholamin-Rezeptoren, die zu weiteren vaskulären Wirkungen auf Blutgefässe führen können.

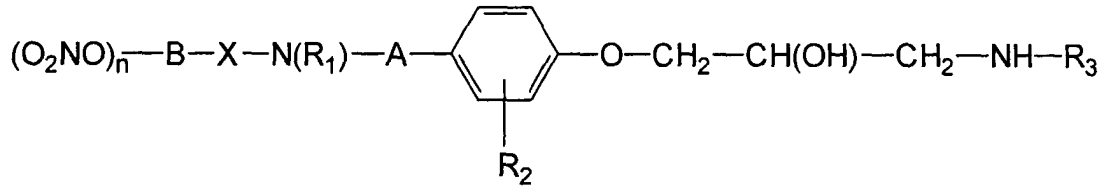
[0004] Mit dieser Arzneimittelklasse sind einige Nebenwirkungen assoziiert, wie Muskelmüdigkeit, Schlafstörungen, verringerte Herzfrequenz, Hypotonie, kalte Extremitäten, Bronchospasmen bei asthmatischen Patienten, Hypoglykämie und erhöhte Plasmalipide.

[0005] Darüber hinaus ist die abrupte Absetzung nach der Langzeitbehandlung mit β-Blockern zu vermeiden, weil sich eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber β-adrenergischen Systemen entwickelt.

[0006] US-PS 6 242 432 offenbart Derivate der Formel $A-(X_1-NO_2)_{t0}$ mit antithrombotischer Aktivität, worin A der Rest eines β-adrenergischen Blockers ist, X_1 eine zweiwertige Verknüpfungsbrücke ist und t0 1 oder 2 ist. Die Erfindung ist auf bestimmte Reste von β-adrenergischen Blockern beschränkt.

[0007] US-PS 5 502 237 und US-PS 5 639 904 offenbaren Derivate der Formel R_1-Ar-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-NH-$CH(CH_3)_2$, die zur Behandlung cardiovaskulärer Beeinträchtigungen verwendet werden, worin R_1 eine Kette ist, die zumindest eine Nitrooxygruppe als Substituenten aufweist.

[0008] US-PS 4 801 596 offenbart Aminopropanolderivate der Formel:



die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen verwendet werden können, worin R_3 ein Alkyl- oder Nitrooxyalkylradikal ist, das 3 bis 8 Kohlenstoffatome enthält.

[0009] Es war eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue β-adrenergische Blocker-Nitrooxyderivate bereitzustellen, die ein signifikant verbessertes gesamtpharmakologisches Profil im Vergleich zu herkömmlichen β-Blockern aufweisen, die in der Lage sind, nicht nur die Nebenwirkungen, die mit ihren Stammverbindungen assoziiert sind, zu eliminieren oder zumindest zu reduzieren, sondern auch eine verbesserte pharmakologische Aktivität und Verträglichkeit aufweisen.

[0010] Es wurde somit überraschend gefunden, dass die erfindungsgemässen β-adrenergischen Blocker-Nitrooxyderivate bessere pharmakologische Aktivität und Organschutzeigenschaften, verbesserte Wirkungen, wie Entzündungshemmung, und Wirkungen auf renale Funktionen aufweisen. Zusätzlich sind sie bei anderen Krankheiten, einschliesslich Atherosklerose, Diabetes, peripheralen vaskulären Erkrankungen (PVD) und erhöhtem Augeninnendruck, wirksam.

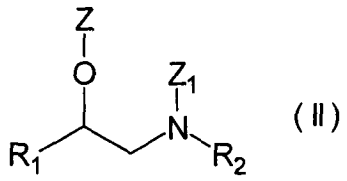
[0011] Insbesondere wurde erkannt, dass die β-adrenergischen Blocker-Nitrooxyderivate der vorliegenden

Erfindung, anders als die vorstehend erwähnten Verbindungen des Standes der Technik, eine verbesserte Aktivität auf das cardiovaskuläre System ausüben und eine erhöhte Verträglichkeit besitzen und zur Behandlung oder Prophylaxe von Hypertonie, cardiovaskulären Erkrankungen, Glaukom, Migränekopfschmerz, vaskulären Erkrankungen und erhöhtem Augeninnendruck eingesetzt werden können.

[0012] Ein Ziel der vorliegenden Erfindung sind β-adrenergische Blocker-Nitrooxyderivate der allgemeinen Formel (I):

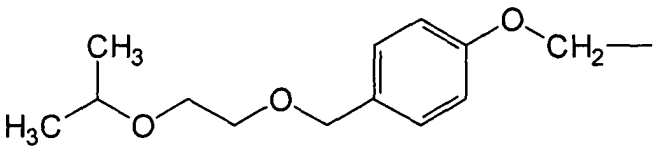
$A\text{-}(Y\text{-}ONO_2)_S$ (I)

und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, worin
s eine ganze Zahl gleich 1 oder 2 ist;
A aus den folgenden β-adrenergischen Blockerresten der Formel (II) ausgewählt ist:

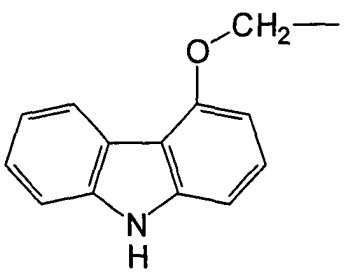


(II)

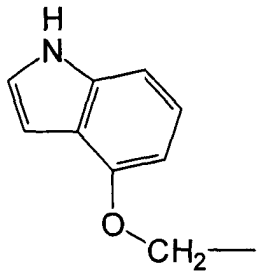
worin
R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:



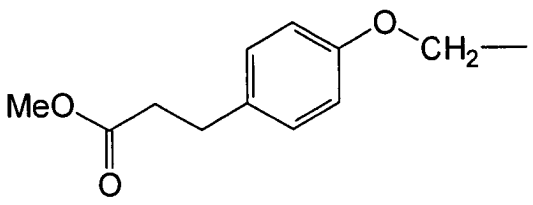
(IIa)



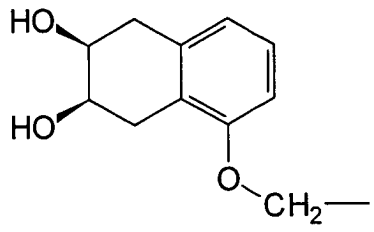
(IIb)



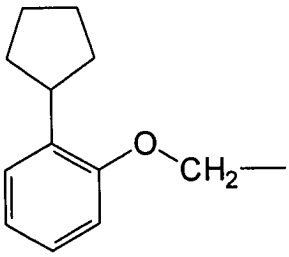
(IIc)



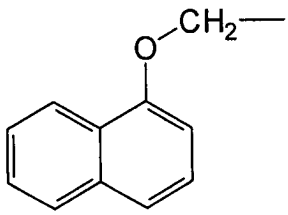
(IId)



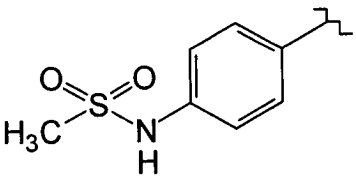
(IIe)



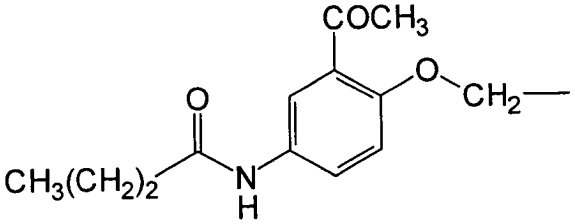
(IIf)



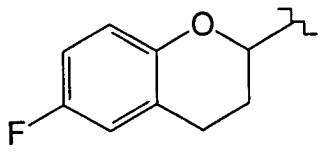
(IIg)



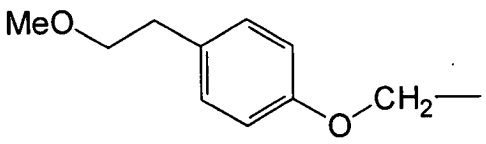
(IIh)



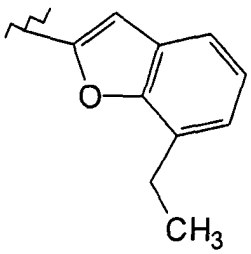
(IIi)



(IIL)

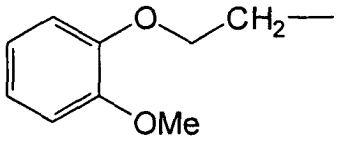


(IIm)

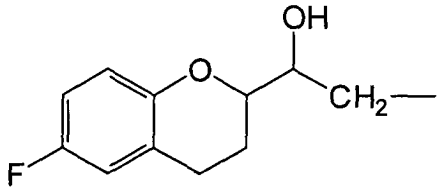


(IIn)

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ oder

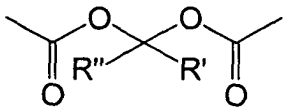


(IIIa)



(IIIb)

wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (IIi) und (IIm) ausgewählt ist, ist R_2 $-CH(CH_3)_2$;
wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIe), (IIf) oder (IIn) ausgewählt ist, ist R_2 $-C(CH_3)_3$;
wenn R_1 der Rest (IIb) ist, ist R_2 (IIIa);
wenn R_1 der Rest (IIL) ist, ist R_2 (IIIb);
Z H oder eine Gruppe ist, die Y binden kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -C(O)-, -C(O)O- oder

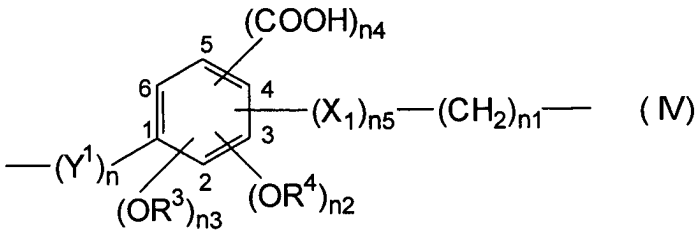


worin R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
Z_1 H oder -C(O)- ist, das Y binden kann;
mit der Massgabe, dass, wenn s in Formel (I) 1 ist, Z oder Z_1 H ist;
wenn s in Formel (I) 2 ist, sind Z und Z_1 vorzugsweise -C(O)-;
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:

(a) geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen, vorzugsweise C_{1-10}-Alkylen, mehr bevorzugt C_{3-6}-Alkylen, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, substituiert ist, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist;

(b) Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenring, wobei der Ring gegebenenfalls mit Seitenketten T_1 substituiert ist, worin T_1 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise CH_3 ist;

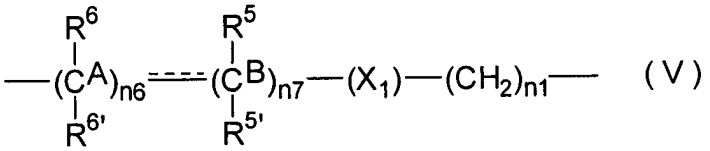
(c)



(IV)

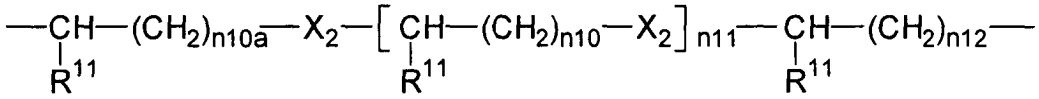
worin:

n eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, mehr bevorzugt 1, ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise gleich 0, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Sauerstoff, ist;
(d)

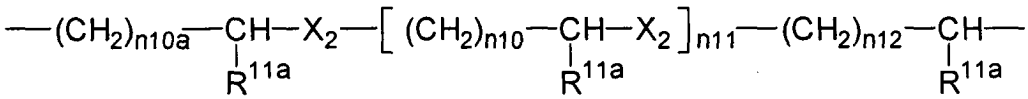


(V)

worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Schwefel oder NH, ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 5, mehr bevorzugt 1, ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise 0 bis 5, mehr bevorzugt 1, ist,
R^5, $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$,
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden,
mit der Massgabe, dass wenn Y aus den unter (c) bis (d) genannten zweiwertigen Resten ausgewählt ist, die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist;
(e)

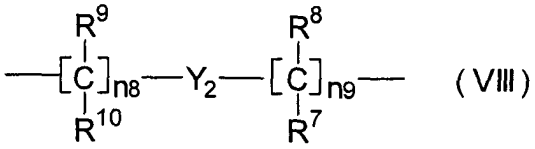


(VI)



(VII)

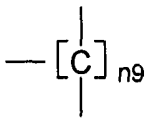
worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n10a vorzugsweise aus 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ausgewählt ist,
n10 und n12 vorzugsweise aus 1 bis 10, mehr bevorzugt 1 oder 2, ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6, vorzugsweise 0 bis 4, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe, vorzugsweise H oder eine Nitrooxygruppe, ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist;
(f)



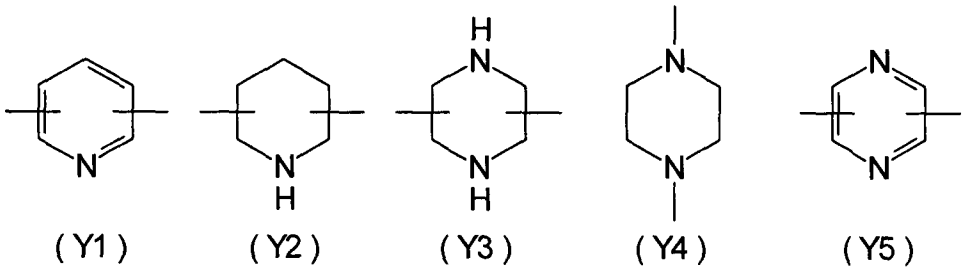
(VIII)

worin:

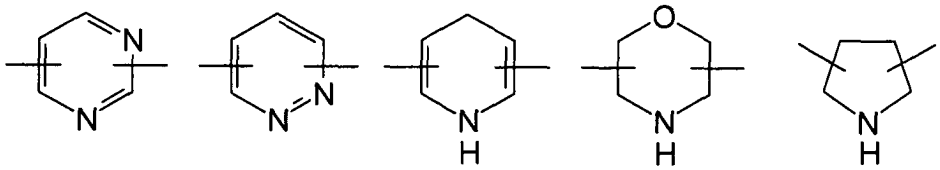
n8 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n9 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^9, R^{10}, R^8 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl, vorzugsweise H, sind;
worin die $-ONO_2$-Gruppe gebunden ist an



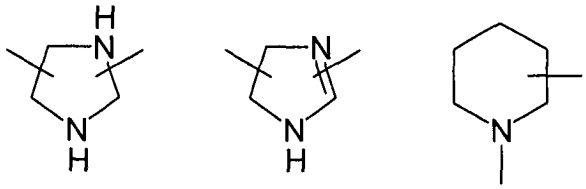
worin n9 wie oben definiert ist,
Y^2 ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer, 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ist und ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:



(Y1) (Y2) (Y3) (Y4) (Y5)

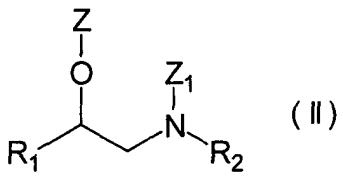


(Y6) (Y7) (Y8) (Y9) (Y10)



(Y11) (Y12) (Y13)

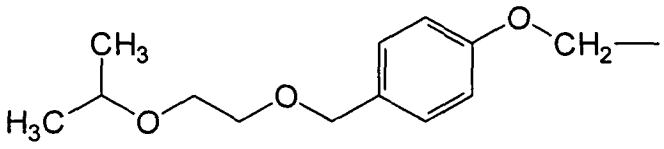
[0013] Eine Ausführungsform stellt Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung, worin:
s 2 ist;
A aus den folgenden β-adrenergischen Blockerresten der Formel (II) ausgewählt ist:



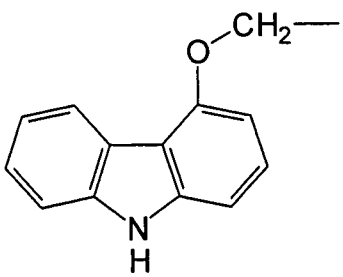
(II)

worin

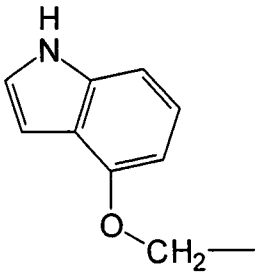
R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:



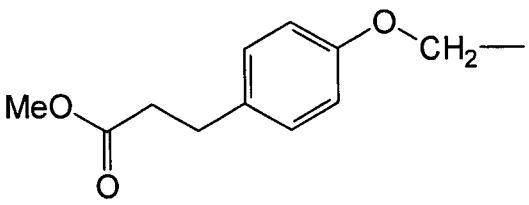
(IIa)



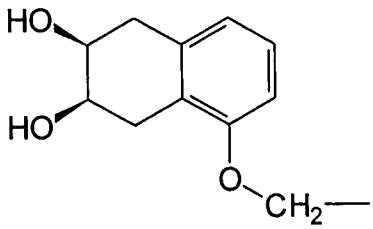
(IIb)



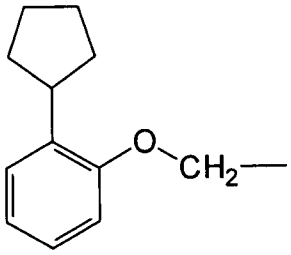
(IIc)



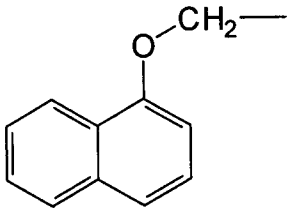
(IId)



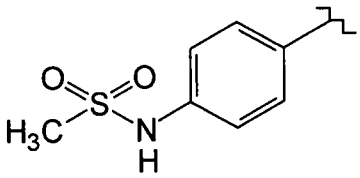
(IIe)



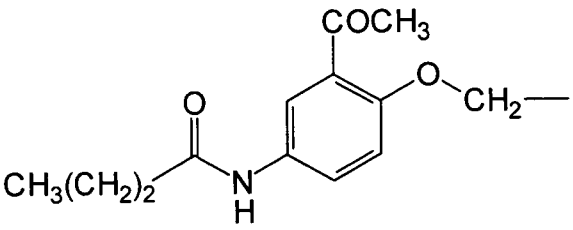
(IIf)



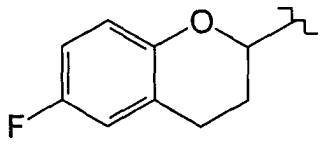
(IIg)



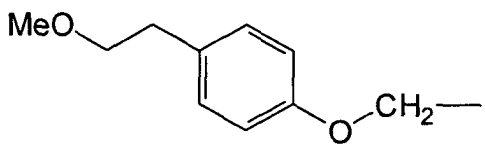
(IIh)



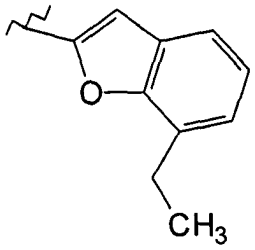
(IIi)



(IIL)

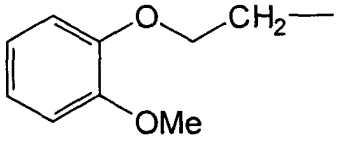


(IIm)

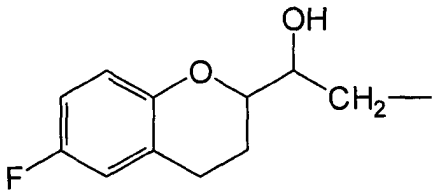


(IIn)

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ oder

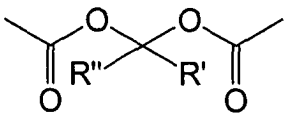


(IIIa)



(IIIb)

wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (IIi) und (IIm) ausgewählt ist, ist R_2 $-CH(CH_3)_2$;
wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIe), (IIf) oder (IIn) ausgewählt ist, ist R_2 $-C(CH_3)_3$;
wenn R_1 der Rest (IIb) ist, ist R_2 (IIIa);
wenn R_1 der Rest (IIL) ist, ist R_2 (IIIb);
Z eine Gruppe ist, die Y binden kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -C(O)-, -C(O)O- oder

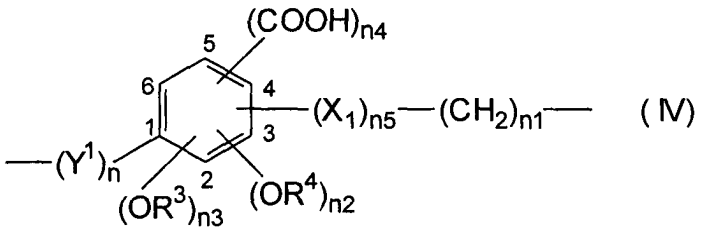


worin R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
Z_1 H oder -C(O)- ist, das Y binden kann, vorzugsweise sind Z und Z_1 -C(O)-;
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:

(a) geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen, vorzugsweise C_{1-10}-Alkylen, mehr bevorzugt C_{3-6}-Alkylen, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, substituiert ist, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist;

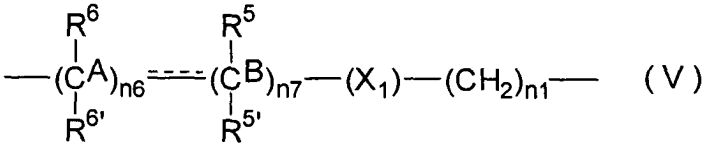
(b) Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenring, wobei der Ring gegebenenfalls mit Seitenketten T_1 substituiert ist, worin T_1 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise CH_3 ist;

(c)



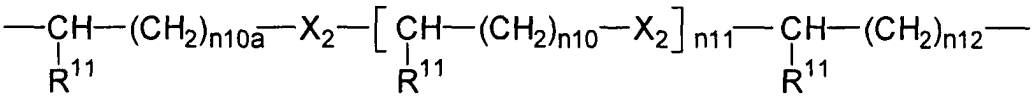
(IV)

worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, mehr bevorzugt 1, ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise gleich 0, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Sauerstoff, ist;
(d)

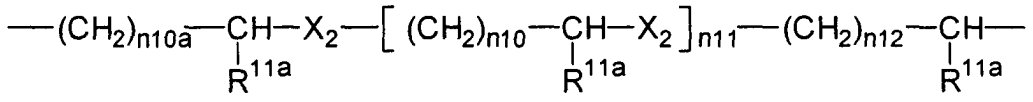


(V)

worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Schwefel oder NH, ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 5, mehr bevorzugt 1, ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise 0 bis 5, mehr bevorzugt 1, ist,
R^5, $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$,
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden,
mit der Massgabe, dass, wenn Y aus den unter (c) bis (d) genannten zweiwertigen Resten ausgewählt ist, die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist;
(e)



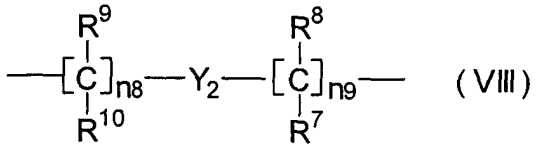
(VI)



(VII)

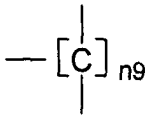
worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n10a vorzugsweise aus 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ausgewählt ist,
n10 und n12 vorzugsweise aus 1 bis 10, mehr bevorzugt 1 oder 2, ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6, vorzugsweise 0 bis 4, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe, vorzugsweise H oder Nitrooxy, ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist;

(f)

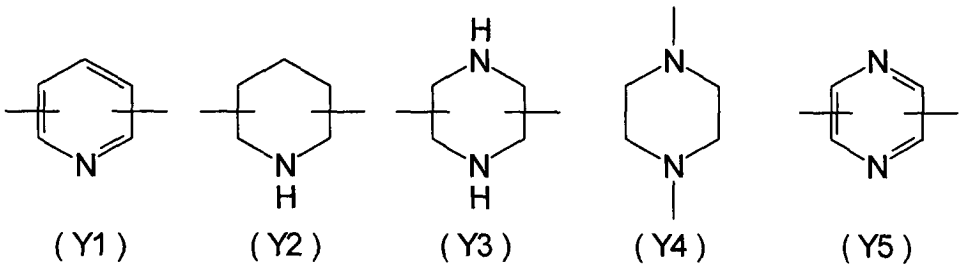


(VIII)

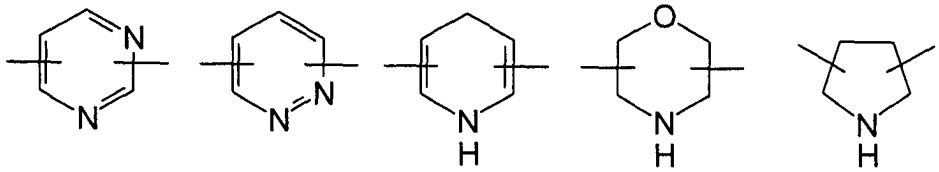
worin:
n8 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n9 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^9, R^{10}, R^8 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl, vorzugsweise H, sind;
worin die $-ONO_2$-Gruppe gebunden ist an



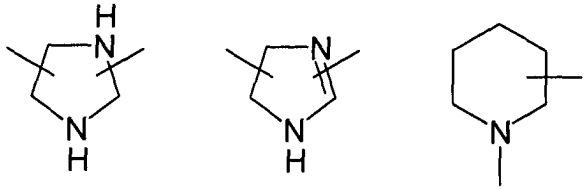
worin n9 wie oben definiert ist,
Y^2 ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer, 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ist und ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:



(Y1) (Y2) (Y3) (Y4) (Y5)

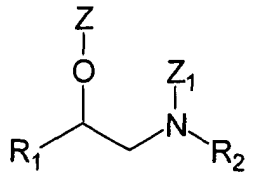


(Y6) (Y7) (Y8) (Y9) (Y10)



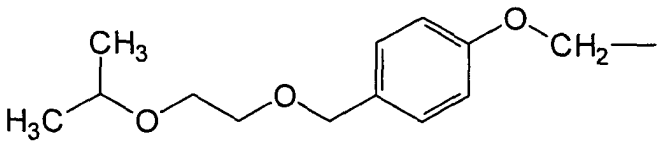
(Y11) (Y12) (Y13)

[0014] Eine andere Ausführungsform stellt Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung, worin:
s 1 ist;
A aus den folgenden β-adrenergischen Blockerresten der Formel (II) ausgewählt ist:

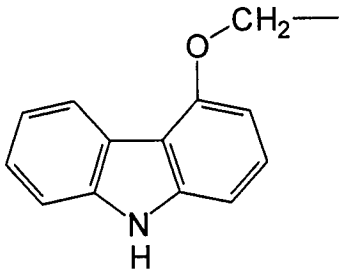


(II)

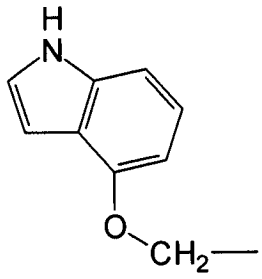
worin
R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:



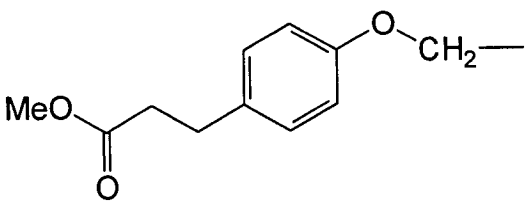
(IIa)



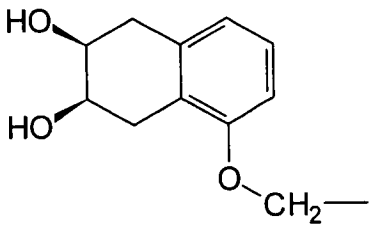
(IIb)



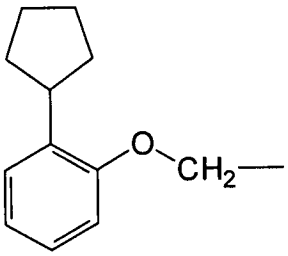
(IIc)



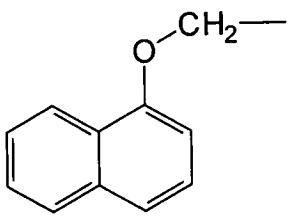
(IId)



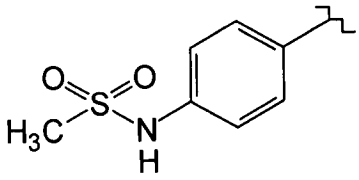
(IIe)



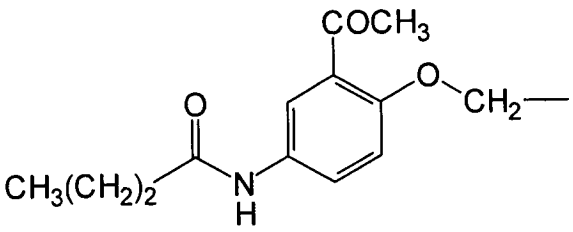
(IIf)



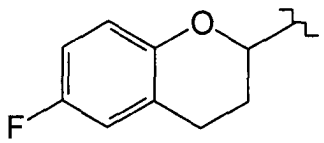
(IIg)



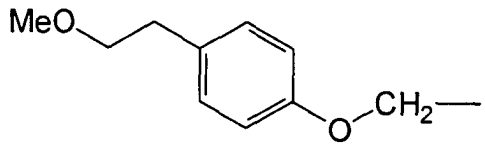
(IIh)



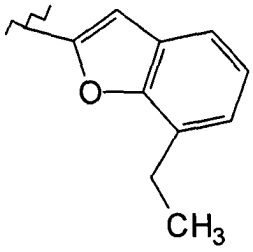
(IIi)



(IIL)

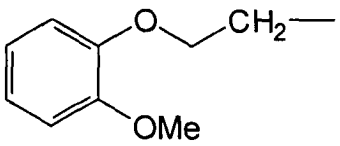


(IIm)

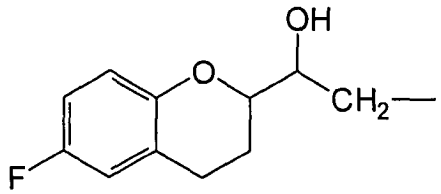


(IIn)

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ oder



(IIIa)



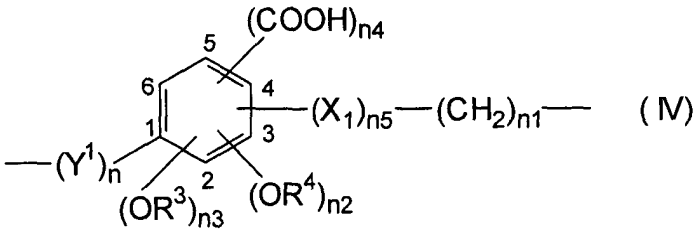
(IIIb)

wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (IIi) und (IIm) ausgewählt ist, ist R_2 $-CH(CH_3)_2$;
wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIe), (IIf) oder (IIn) ausgewählt ist, ist R_2 $-C(CH_3)_3$;
wenn R_1 der Rest (IIb) ist, ist R_2 (IIIa);
wenn R_1 der Rest (IIL) ist, ist R_2 (IIIb);
Z H ist und Z_1 -C(O)- ist, das Y binden kann,
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:

(a) geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen, vorzugsweise C_{1-10}-Alkylen, mehr bevorzugt C_{3-6}-Alkylen, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, substituiert ist, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist;

(b) Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenring, wobei der Ring gegebenenfalls mit Seitenketten T_1 substituiert ist, worin T_1 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise CH_3, ist;

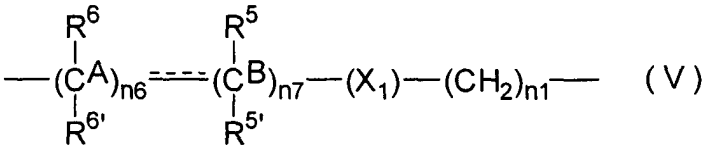
(c)



(IV)

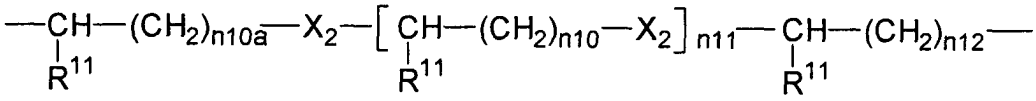
worin:

n eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist, und n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, mehr bevorzugt 1, ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise gleich 0, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Sauerstoff, ist;
(d)

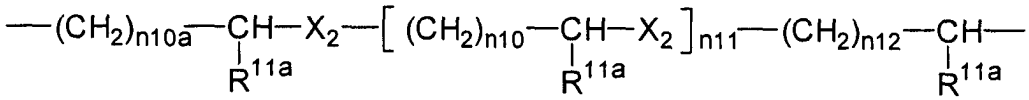


(V)

worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Schwefel oder NH, ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 5, mehr bevorzugt 1, ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise 0 bis 5, mehr bevorzugt 1, ist,
R^5, $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$,
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden,
mit der Massgabe, dass, wenn Y aus den unter (c) bis (d) genannten zweiwertigen Resten ausgewählt ist, die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist;
(e)

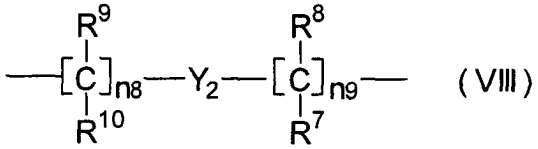


(VI)



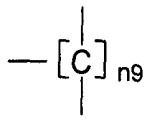
(VII)

worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n10a vorzugsweise aus 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ausgewählt ist,
n10 und n12 vorzugsweise aus 1 bis 10, mehr bevorzugt 1 oder 2, ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6, vorzugsweise 0 bis 4, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe, vorzugsweise H oder Nitrooxy, ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist;
(f)

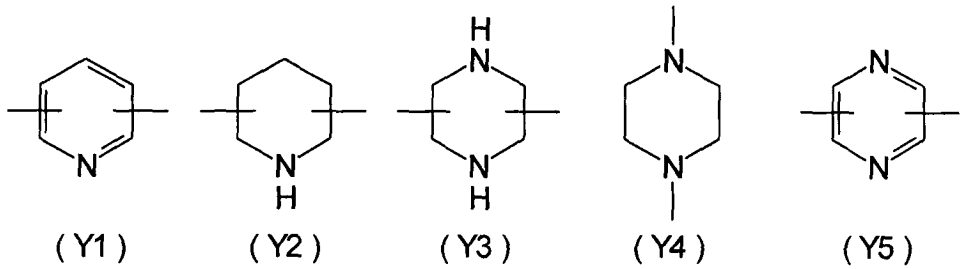


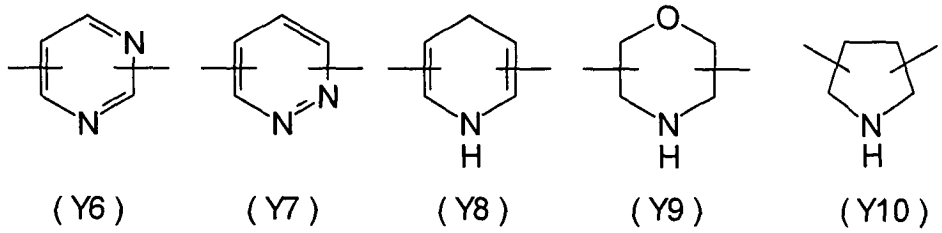
(VIII)

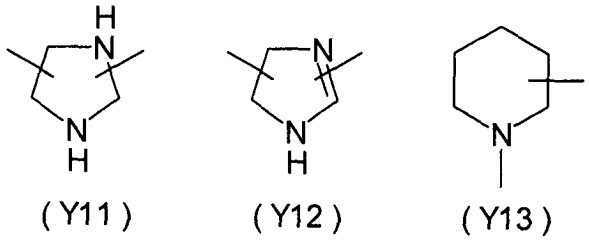
worin:
n8 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n9 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^9, R^{10}, R^8 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl, vorzugsweise H, sind;
worin die $-ONO_2$-Gruppe gebunden ist an



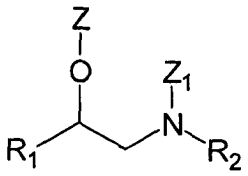
worin n9 wie oben definiert ist,
Y^2 ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer, 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ist und ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:





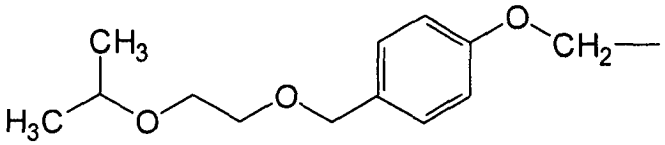


[0015] Eine weitere Ausführungsform stellt Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung, worin:
s 1 ist;
A aus den folgenden β-adrenergischen Blockerresten der Formel (II) ausgewählt ist:

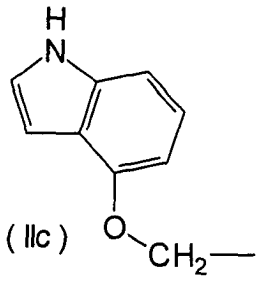


(II)

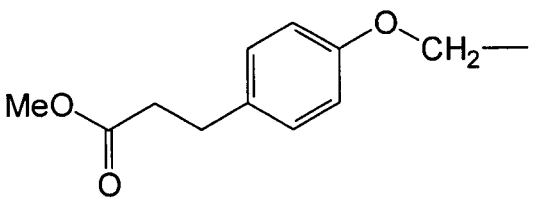
worin
R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:



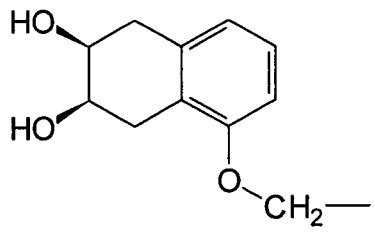
(IIa)



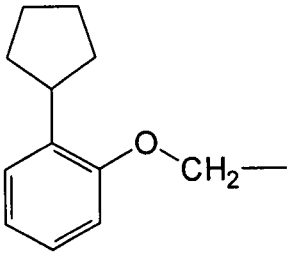
(IIc)



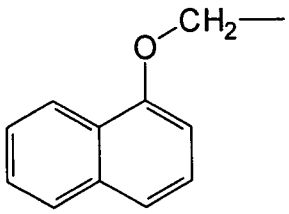
(IId)



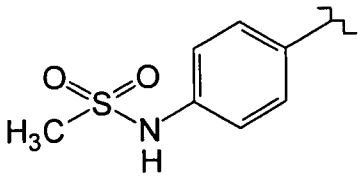
(IIe)



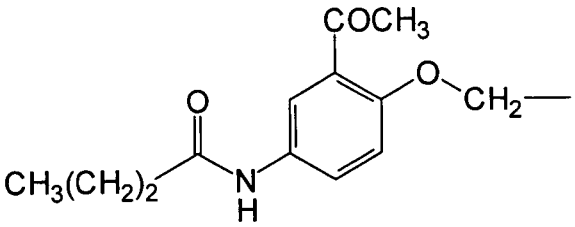
(IIf)



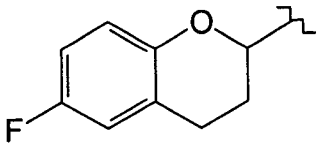
(IIg)



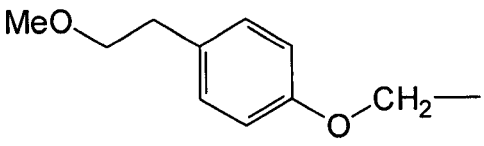
(IIh)



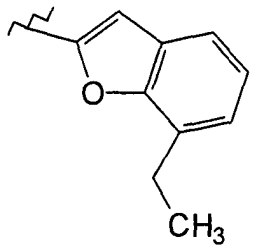
(IIi)



(IIL)

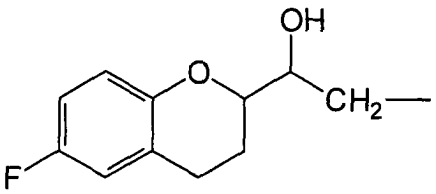


(IIm)



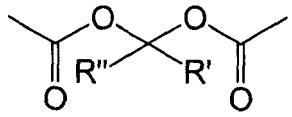
(IIn)

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$ oder

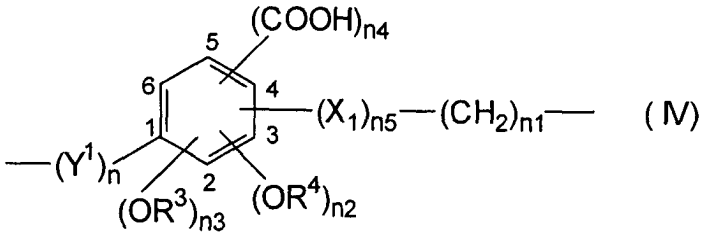


(IIIb)

wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (IIi) und (IIm) ausgewählt ist, ist R_2 -$CH(CH_3)_2$;
wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIe), (IIf) oder (IIn) ausgewählt ist, ist R_2 -$C(CH_3)_3$;
wenn R_1 der Rest (IIL) ist, ist R_2 (IIIb);
Z_1 H ist;
Z eine Gruppe ist, die Y binden kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -C(O)-, -C(O)O- oder

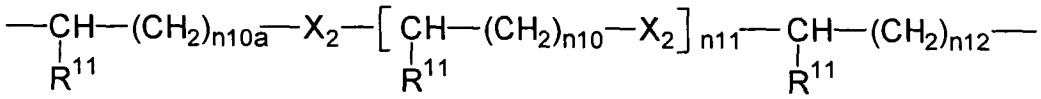


worin R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:
(c)

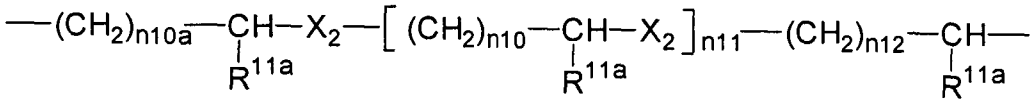


(IV)

worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, mehr bevorzugt 1, ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 -CH_2- oder -$(CH_2)_{na}$-CH=CH- ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise gleich 0, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Sauerstoff, ist;
(e)

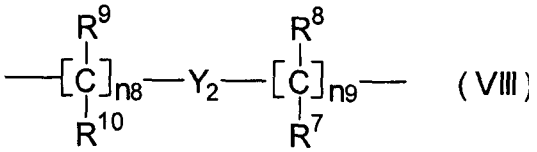


(VI)



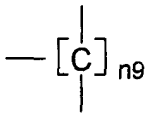
(VII)

worin:
X_2 O oder S ist,
n10a 0 oder 1 ist,
n11 0 oder 1 ist,
n10 und n12 1 oder 2 sind,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist;
(f)

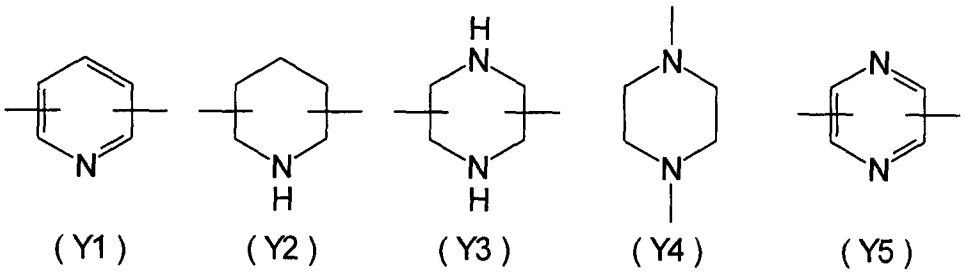


(VIII)

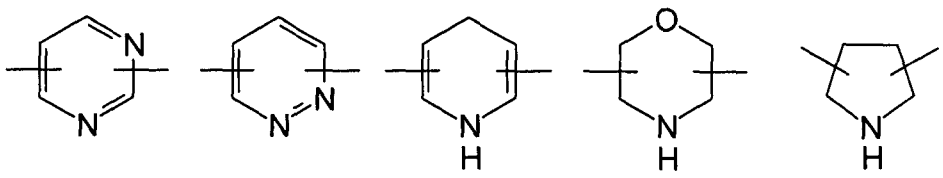
1 worin:
n8 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n9 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^9, R^{10}, R^8 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl, vorzugsweise H, sind;
worin die $-ONO_2$-Gruppe gebunden ist an



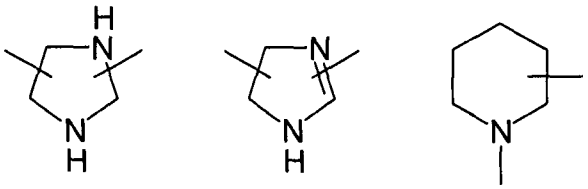
worin n9 wie oben definiert ist,
Y^2 ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer, 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ist und ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:



(Y1) (Y2) (Y3) (Y4) (Y5)

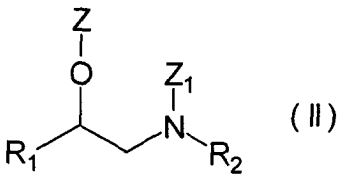


(Y6) (Y7) (Y8) (Y9) (Y10)



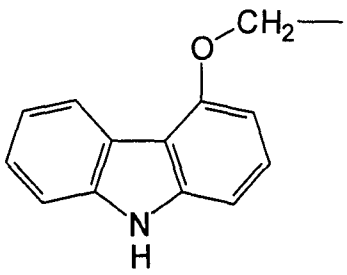
(Y11) (Y12) (Y13)

[0016] Eine andere Ausführungsform stellt Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung, worin:
s eine ganze Zahl gleich 1 oder 2 ist;
A aus den β-adrenergischen Blockerresten der Formel (II) ausgewählt ist:



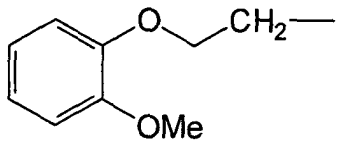
(II)

worin
R_1 (IIb)



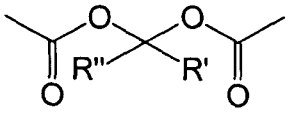
(IIb)

ist,
R_2 (IIIa)



(IIIa)

ist,
Z H oder eine Gruppe ist, die Y binden kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -C(O)-, -C(O)O- oder

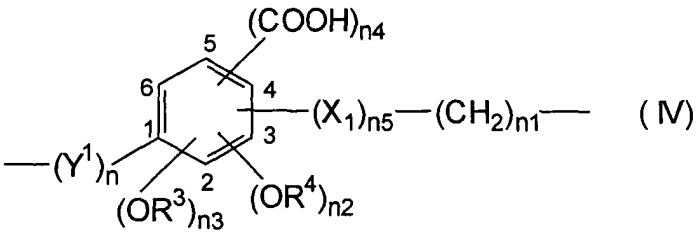


worin R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
Z_1 H oder -C(O)- ist, das Y binden kann;
mit der Massgabe, dass, wenn s in Formel (I) 1 ist, Z oder Z_1 H ist;
wenn s in Formel (2) 2 ist, sind Z und Z_1 vorzugsweise -C(O)-;
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:

(a) geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen, vorzugsweise C_{1-10}-Alkylen, mehr bevorzugt C_{3-6}-Alkylen, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, substituiert ist, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist;

(b) Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenring, wobei der Ring gegebenenfalls mit Seitenketten T_1 substituiert ist, worin T_1 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise CH_3 ist;

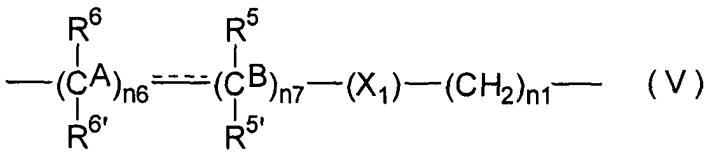
(c)



(IV)

worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, mehr bevorzugt 1, ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise gleich 0, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Sauerstoff, ist;

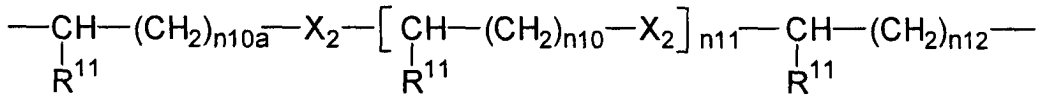
(d)



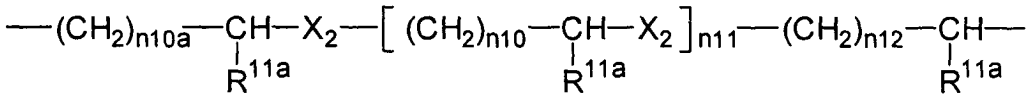
(V)

worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH, vorzugsweise Schwefel oder NH, ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 5, mehr bevorzugt 1, ist,

n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise 0 bis 5, mehr bevorzugt 1, ist,
R^5, $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$,
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden,
mit der Massgabe, dass, wenn Y aus den unter (c) bis (d) genannten zweiwertigen Resten ausgewählt ist, die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist;
(e)

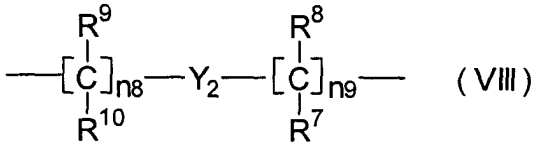


(VI)



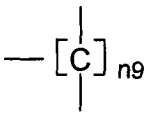
(VII)

worin:
X_2 O oder S ist, n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n10a vorzugsweise aus 0 bis 10, mehr bevorzugt 0 oder 1, ausgewählt ist,
n10 und n12 vorzugsweise aus 1 bis 10, mehr bevorzugt 1 oder 2, ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6, vorzugsweise 0 bis 4, mehr bevorzugt 0 oder 1, ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe, vorzugsweise H oder eine Nitrooxygruppe, ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist;
(f)

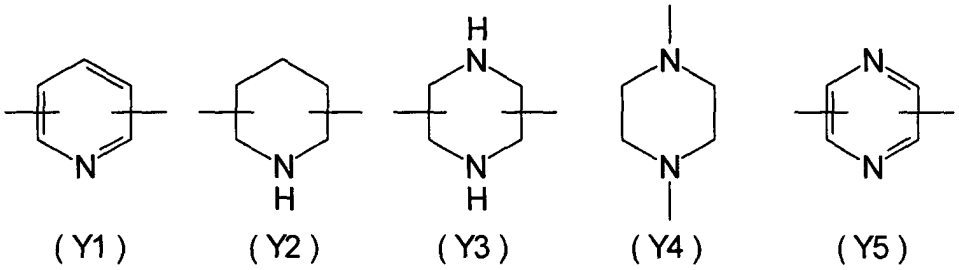


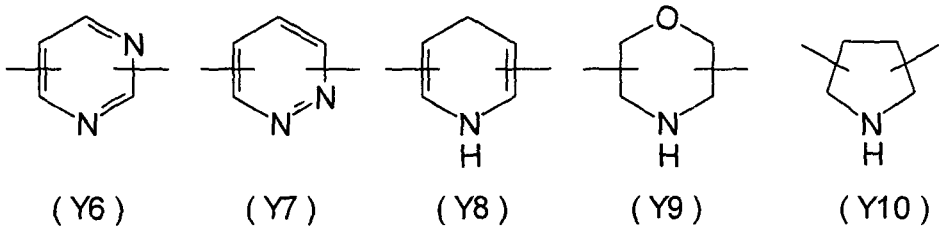
(VIII)

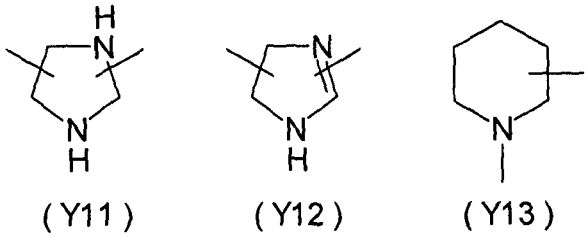
worin:
n8 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n9 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^9, R^{10}, R^8 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl, vorzugsweise H, sind;
worin die $-ONO_2$-Gruppe gebunden ist an



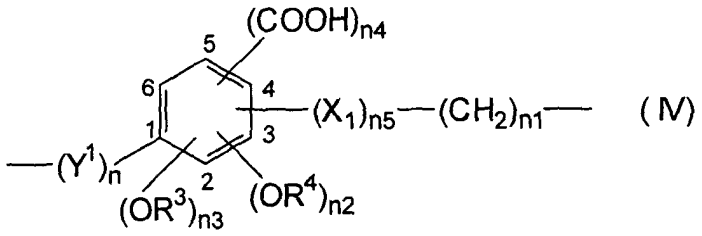
worin n9 wie oben definiert ist,
Y^2 ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer, 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ist und ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:





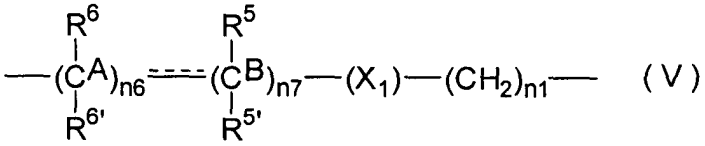


[0017] Bevorzugte Verbindungen sind solche der Formel (I), worin:
s 2 ist;
A ein β-adrenergischer Blockerrest der Formel (II) ist, wie oben definiert,
Z und Z_1 -C(O)- sind
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:
(a) geradkettiges C_{1-10}-Alkylen, vorzugsweise C_{3-6}-Alkylen,
(c)



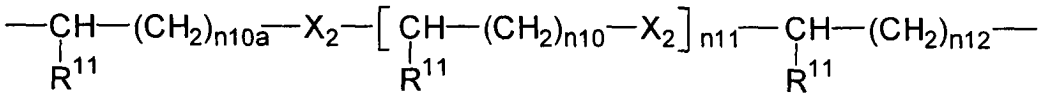
(IV)

worin:
die -ONO_2-Gruppe an $(CH_2)_{n1}$- gebunden ist,
n, n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind, n1 1 ist, und die -$(CH_2)_{n1}$-Gruppe über $[C]_2$ oder $[C]_3$ oder $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
oder n, n2 und n5 1 sind, n3 und n4 gleich 0 sind, und n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 -$(CH_2)_{na}$-CH=CH- ist, worin na 0 ist, X_1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist, und die WC(O)-Gruppe über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist, R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist;
(d)



(V)

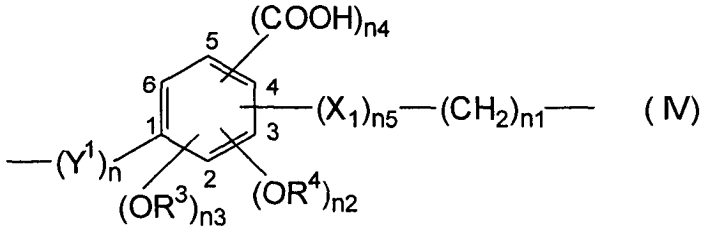
worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
n6 und n7 1 sind,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind, R^6 $NHCOCH_3$, ist und
die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist;
(e)



(VI)

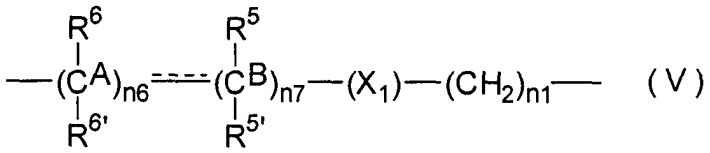
worin:
X_2 O oder S ist, und n11 0 ist,
n10a eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n12 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^{11} H oder eine Nitrooxygruppe ist,
und die ONO_2-Gruppe an die $(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

[0018] Eine andere Gruppe bevorzugter Verbindungen umfasst Verbindungen der Formel (2), worin:
s 1 ist;
A ein β-adrenergischer Blockerrest der Formel (II) ist, wie oben definiert,
Z H ist,
Z_1 -C(O)- ist,
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:
(a) geradkettiges C_{1-10}-Alkylen, vorzugsweise C_{3-6}-Alkylen,
(c)



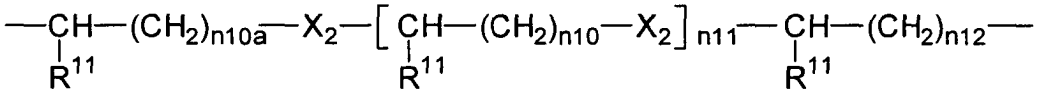
(IV)

worin:
die $-ONO_2$-Gruppe an $(CH_2)_{n1}$- gebunden ist,
n, n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind, n1 1 ist, und die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe über $[C]_2$ oder $[C]_3$ oder $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
oder n, n2 und n5 1 sind, n3 und n4 gleich 0 sind, und n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 $-(CH_2)_{na}$-CH=CH- ist, worin na 0 ist, X_1 -WC(O)- ist,
worin W Sauerstoff ist, und die WC(O)-Gruppe über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist, R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist;
(d)



(V)

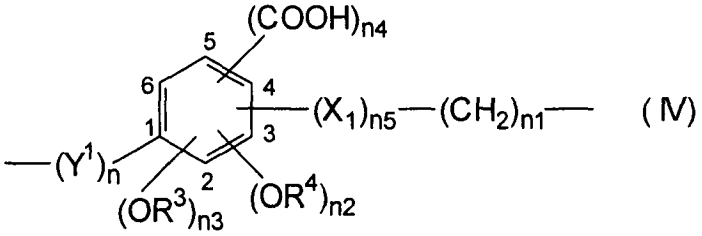
worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
n6 1 ist,
n7 1 ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind, R^6 $NHCOCH_3$, ist und
die -ONO_2-Gruppe an die -$(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist;
(e)



(VI)

worin:
X_2 O oder S ist, und n11 0 ist,
n10a eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n12 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^{11} H oder eine Nitrooxygruppe ist,
und die ONO_2-Gruppe an $(CH_2)_{n12}$- gebunden ist.

[0019] Eine andere Gruppe bevorzugter Verbindungen umfasst Verbindungen der Formel (I), worin:
s 1 ist;
A ein β-adrenergischer Blockerrest der Formel (II) ist, wie oben definiert,
Z_1 H ist,
Z -C(O)- oder -C(O)O- ist,
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:
(c)

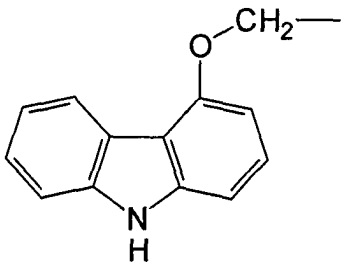


(IV)

worin:
die -ONO_2-Gruppe an $(CH_2)_{n1}$ gebunden ist,
n, n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist, und die -$(CH_2)_{n1}$-Gruppe über $[C]_2$ oder $[C]_3$ oder $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
oder in Formel (IV)
n, n2 und n5 1 sind,
n3 und n4 gleich 0 sind,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 -$(CH_2)_{na}$-CH=CH- ist, worin na 0 ist, X_1 -WC(O)- ist,
worin W Sauerstoff ist, und die WC(O)-Gruppe über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist, R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist.

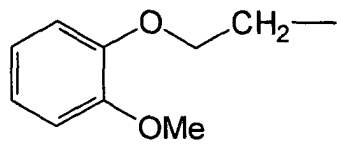
[0020] Eine andere Gruppe bevorzugter Verbindungen umfasst Verbindungen der Formel (I), worin:
s 1 ist;
A ein β-adrenergischer Blockerrest der Formel (II) ist, worin:

R_1



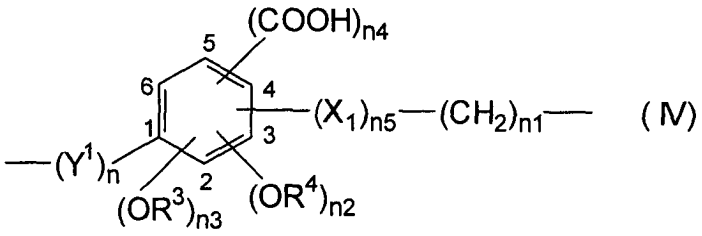
(IIb)

ist,
R_2



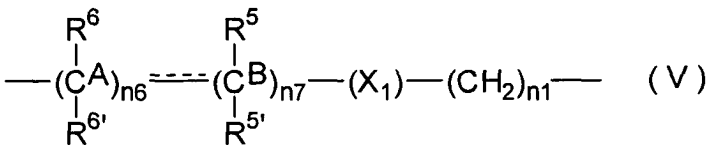
(IIIa)

ist,
Z_1 H ist, und Z -C(O)- oder -C(O)O- ist,
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist:
(a) geradkettiges C_{1-10}-Alkylen, vorzugsweise C_{3-6}-Alkylen,
(c)



(IV)

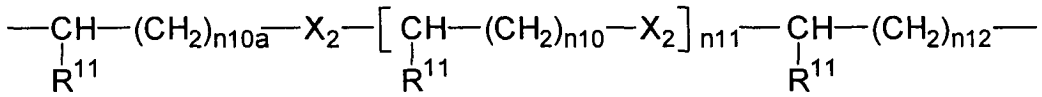
worin:
die -ONO_2-Gruppe an $(CH_2)_{n1}$ gebunden ist,
n, n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind, n1 1 ist, und die -$(CH_2)_{n1}$-Gruppe über $[C]_2$ oder $[C]_3$ oder $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
oder in Formel (IV)
n, n2 und n5 1 sind, n3 und n4 gleich 0 sind,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 -$(CH_2)_{na}$-CH=CH- ist, worin na 0 ist,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist, und die WC(O)-Gruppe über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist;
(d)



(V)

worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,

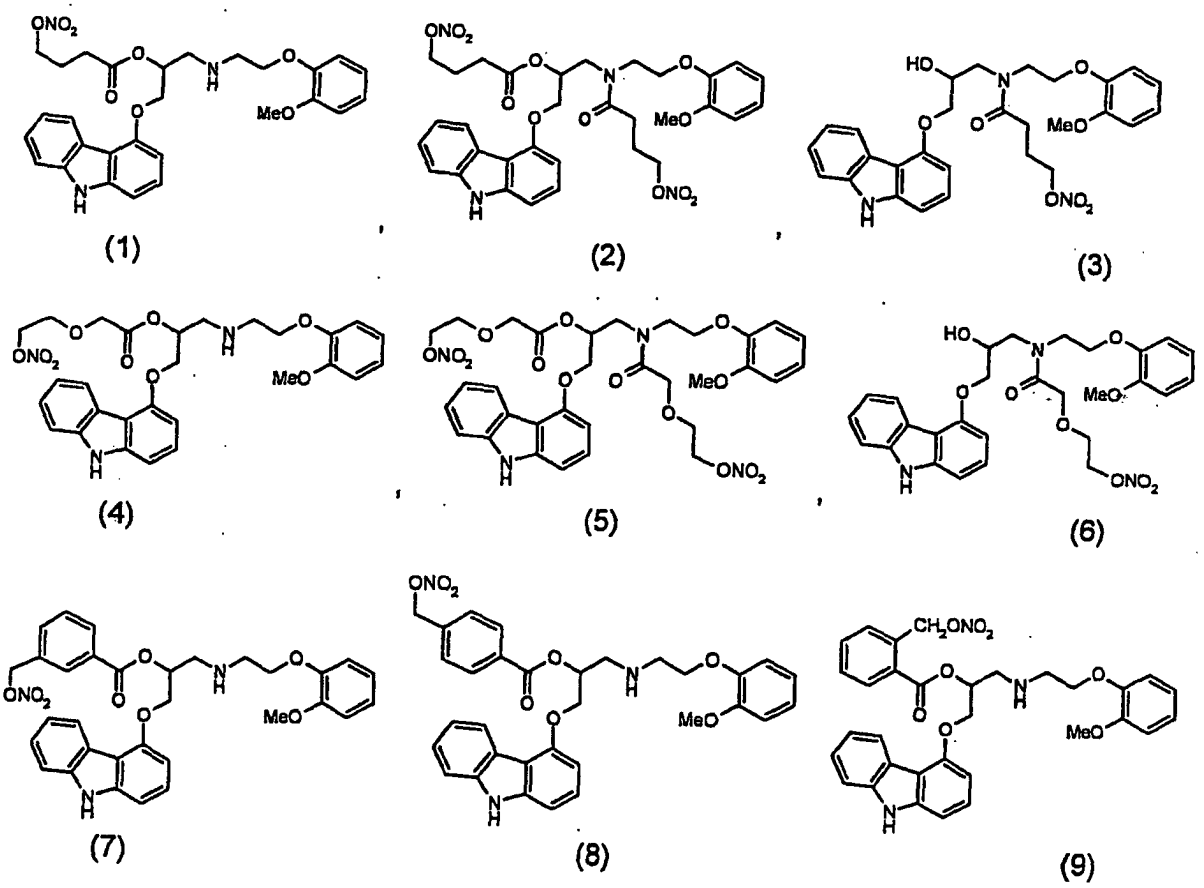
n6 und n7 1 sind,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind, R^6 $NHCOCH_3$ ist, und
die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist;
(e)

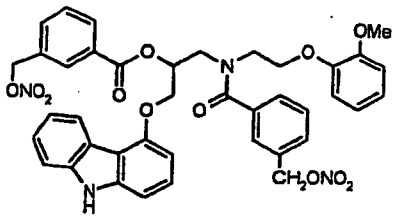


(VI)

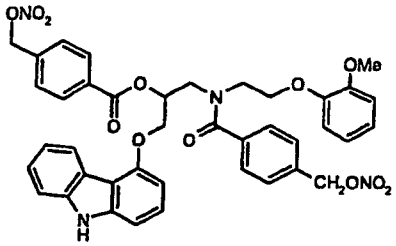
worin:
X_2 O oder S ist, und n11 0 ist,
n10a eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n12 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^{11} H oder eine Nitrooxygruppe ist,
und die ONO_2-Gruppe an $(CH_2)_{n12}$- gebunden ist.

[0021] Die am meisten bevorzugten erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (I) sind die folgenden:

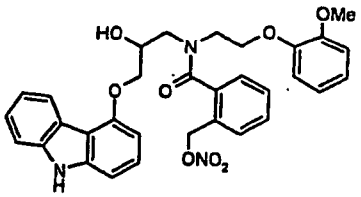




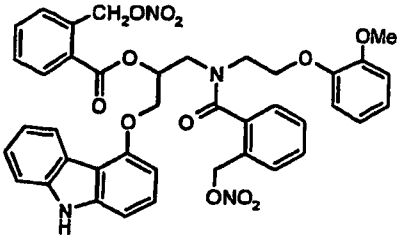
(10)



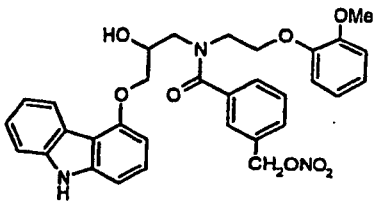
(11)



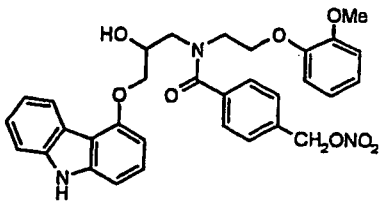
(12)



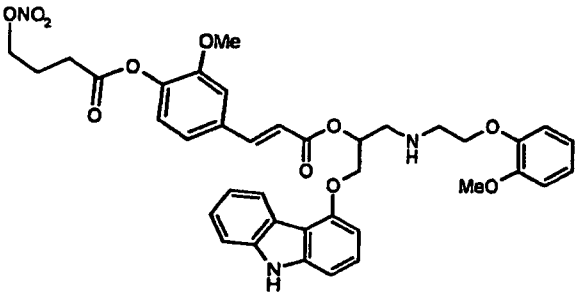
(13)



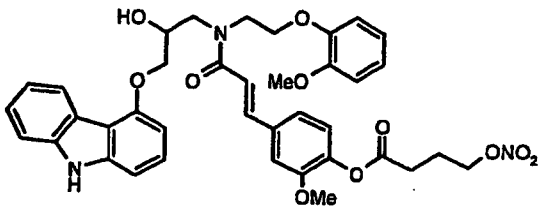
(14)



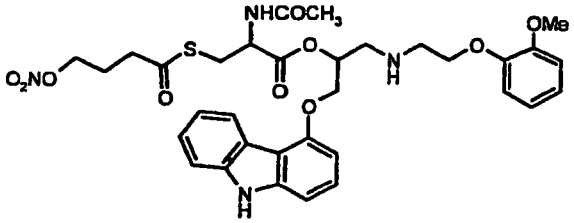
(15)



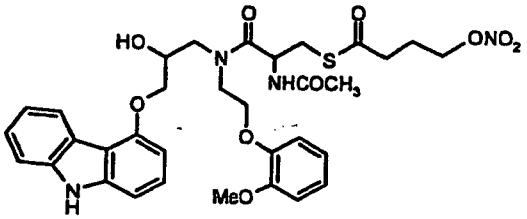
(16)



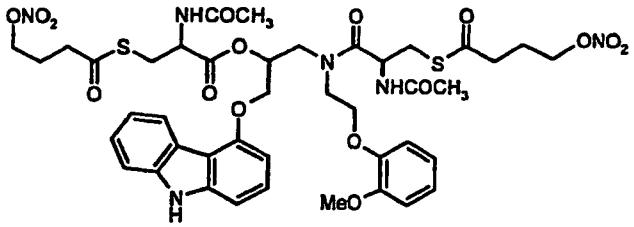
(17)



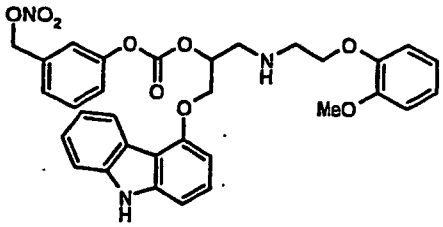
(18)



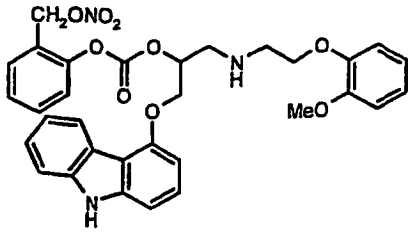
(19)



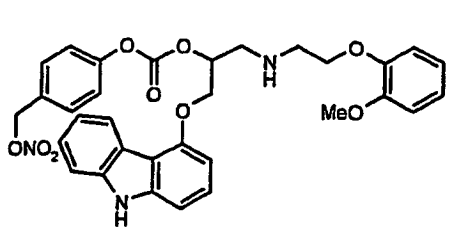
(20)



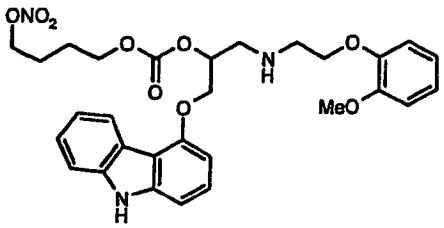
(21)



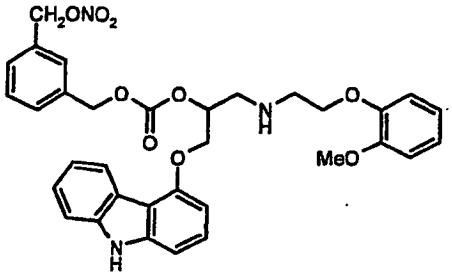
(22)



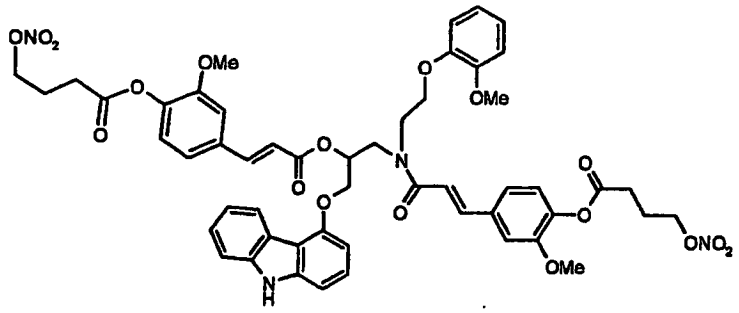
(23)



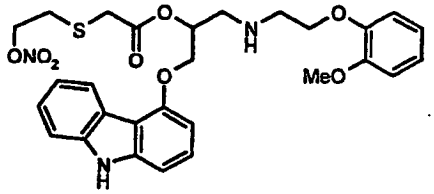
(24)



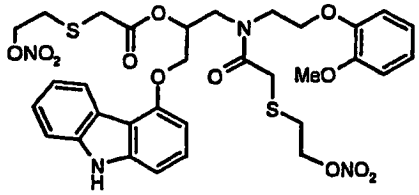
(25)



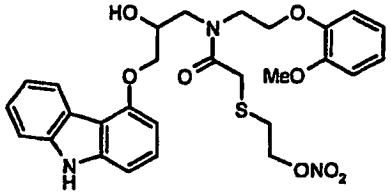
(26)



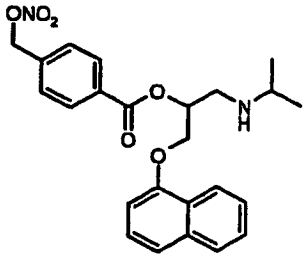
(27)



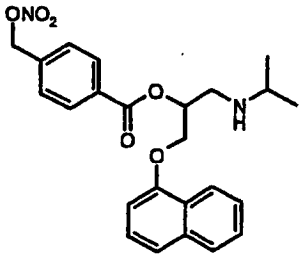
(28)



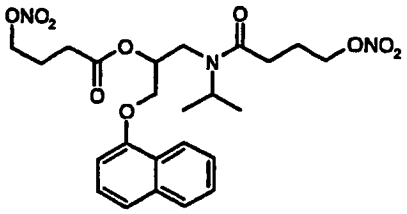
(29)



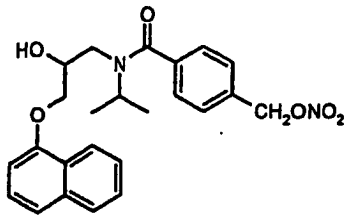
(30)



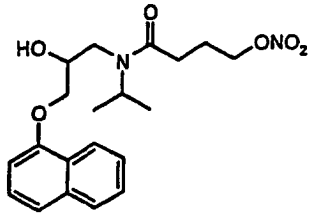
(31)



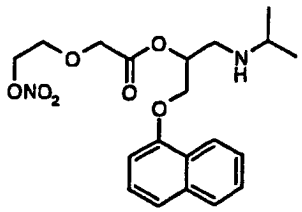
(33),



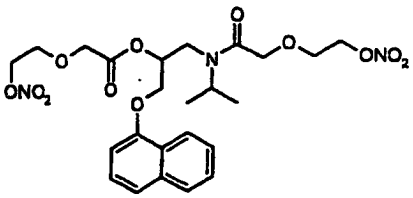
(34)



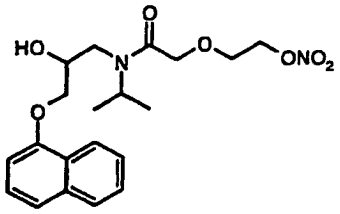
(35)



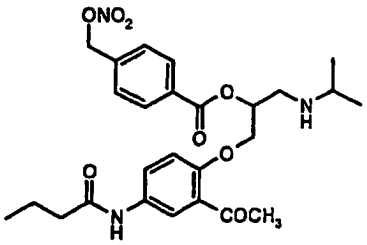
(36)



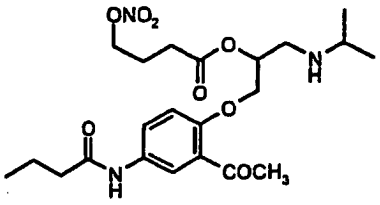
(37)



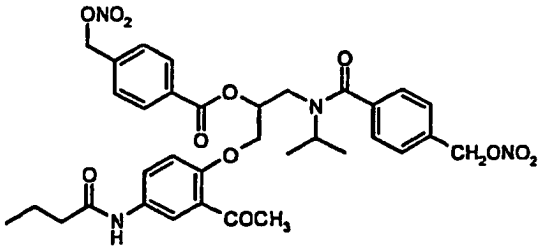
(38)



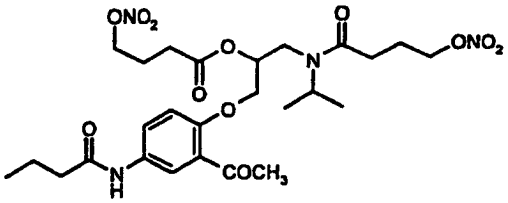
(39)



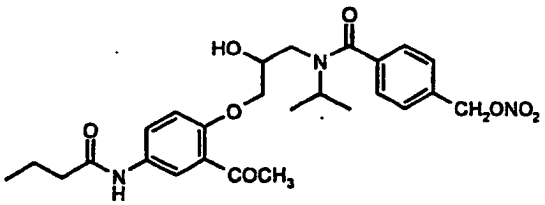
(40)



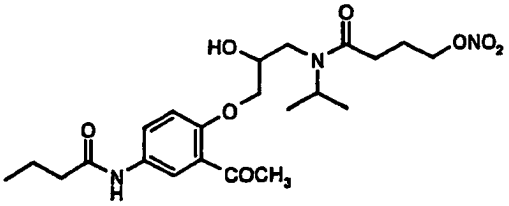
(41)



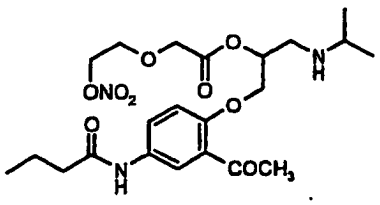
(42)



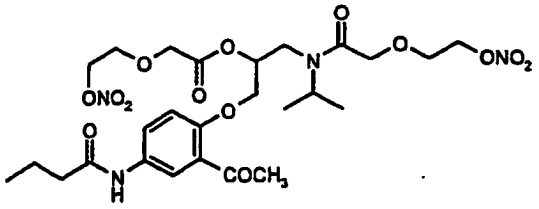
(43)



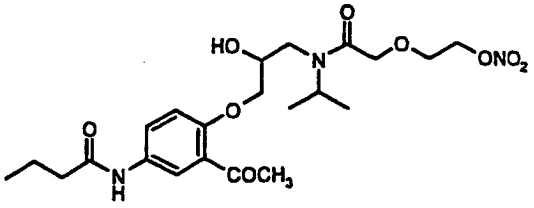
(44)



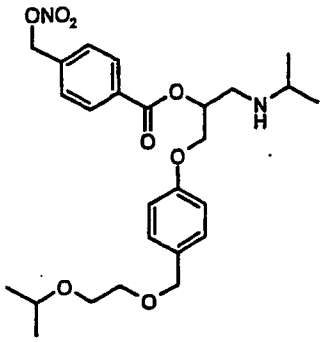
(45)



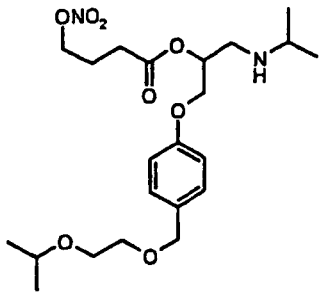
(46)



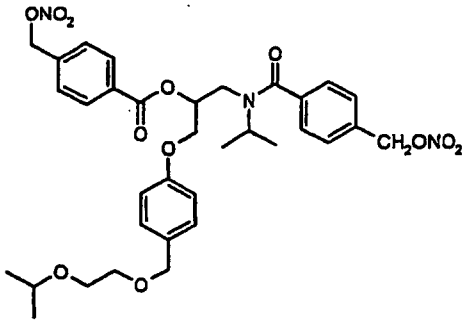
(47)



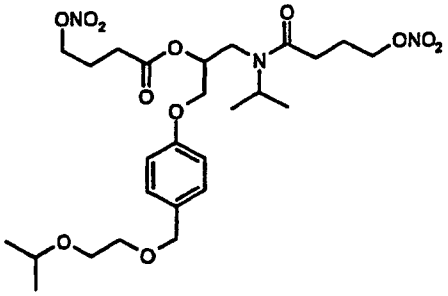
(48)



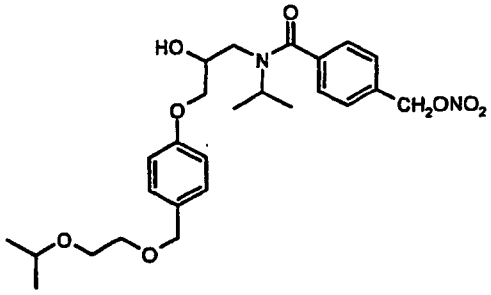
(49)



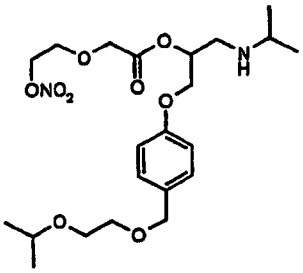
(50)



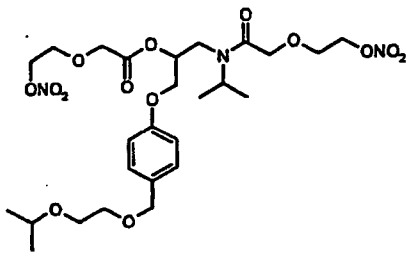
(51)



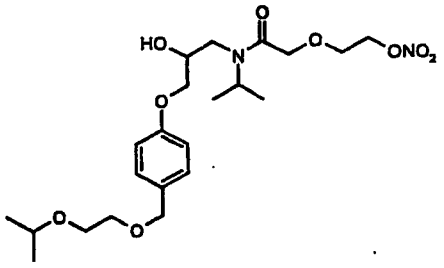
(52)



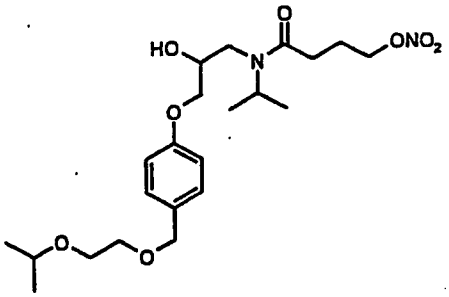
(53)



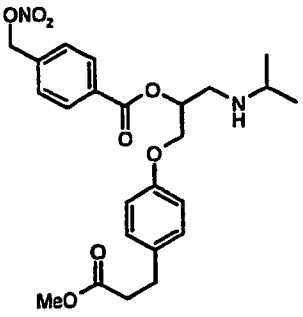
(54)



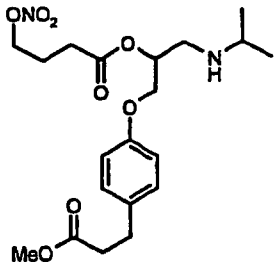
(55)



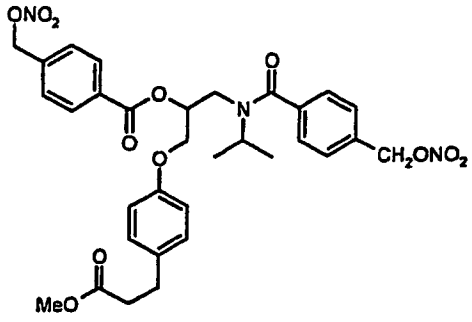
(56)



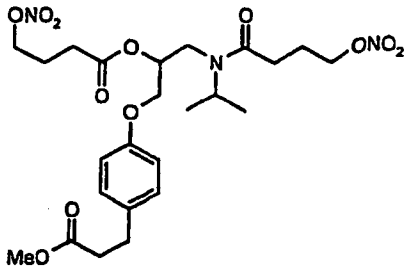
(57)



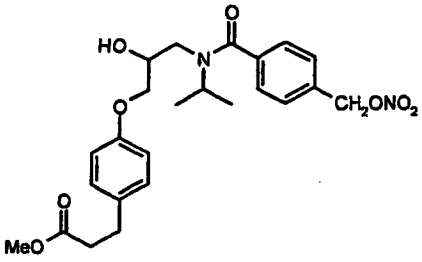
(58)



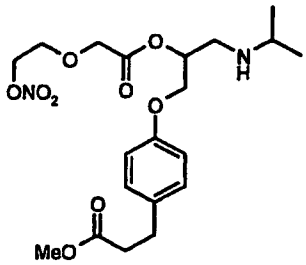
(59)



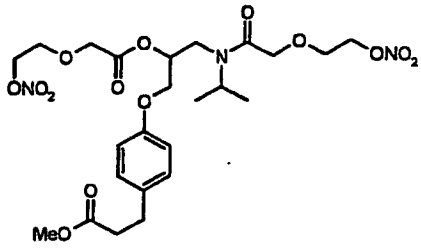
(60)



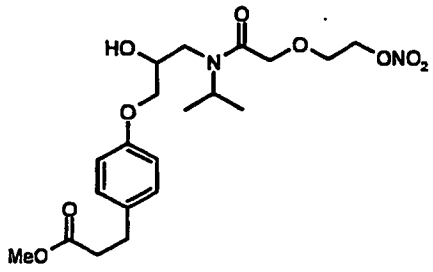
(61)



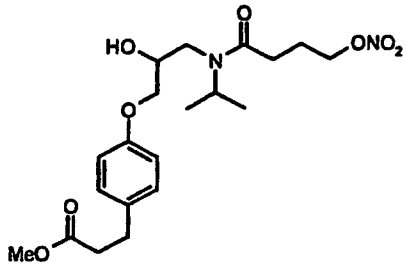
(62)



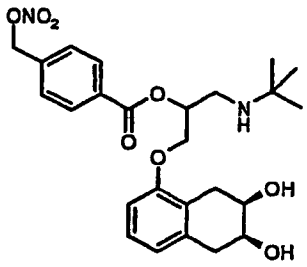
(63)



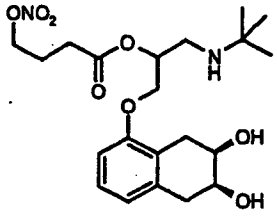
(64)



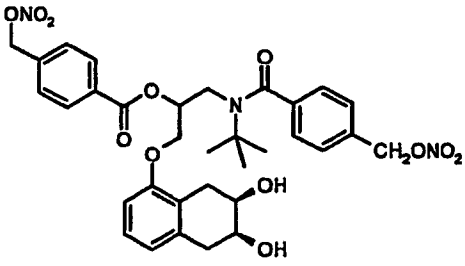
(65)



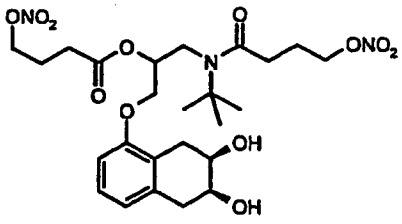
(66)



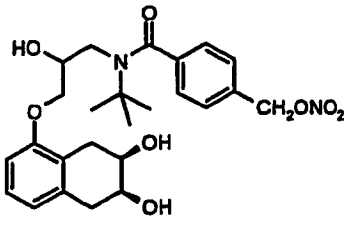
(67)



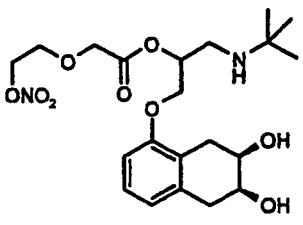
(68)



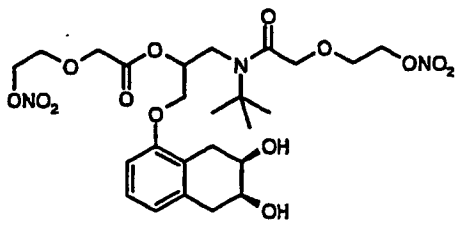
(69)



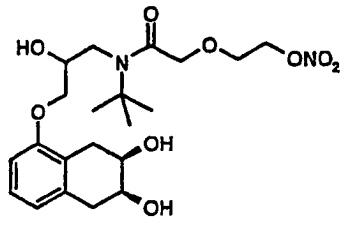
(70)



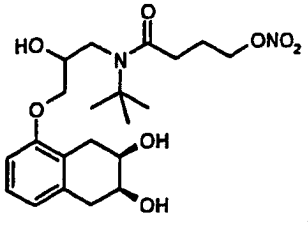
(71)



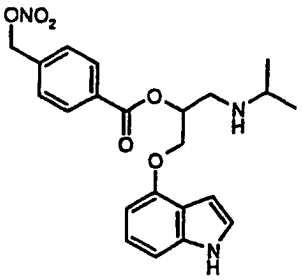
(72)



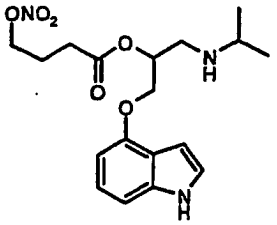
(73)



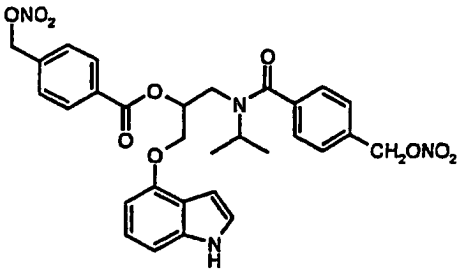
(74)



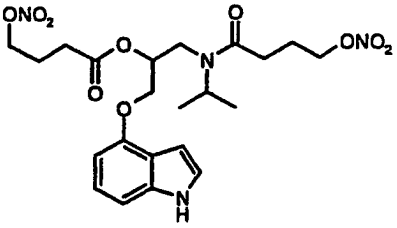
(75)



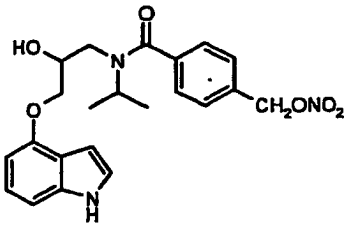
(76)



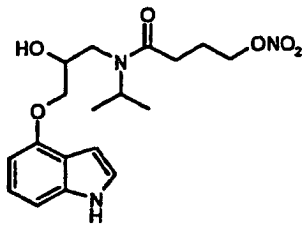
(77)



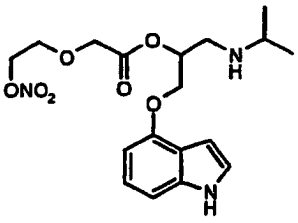
(78)



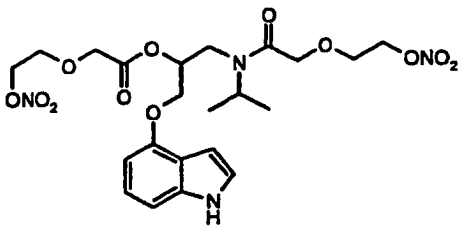
(79)



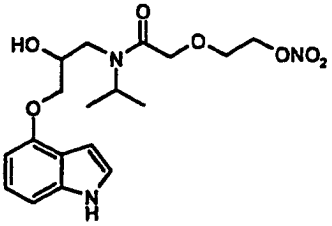
(80)



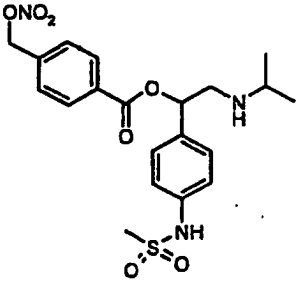
(81)



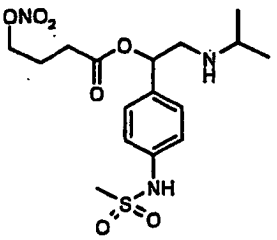
(82)



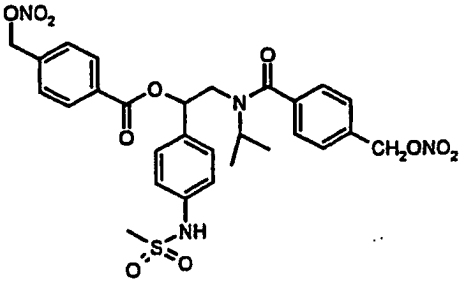
(83)



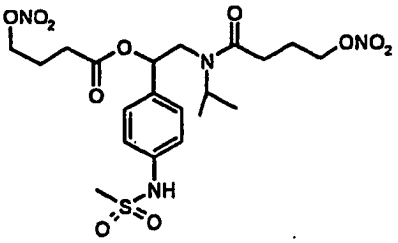
(84)



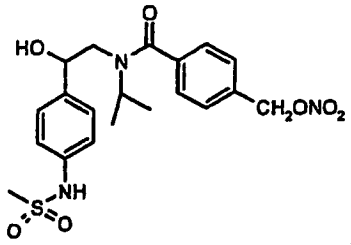
(85)



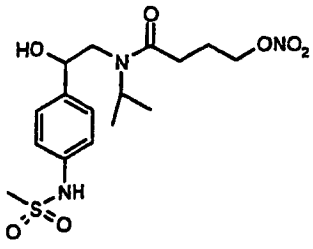
(86)



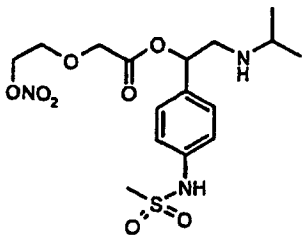
(87)



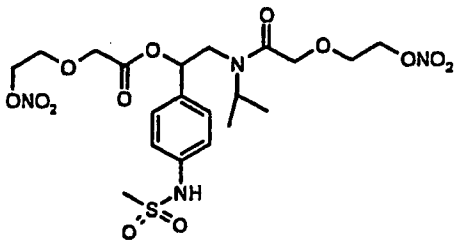
(88)



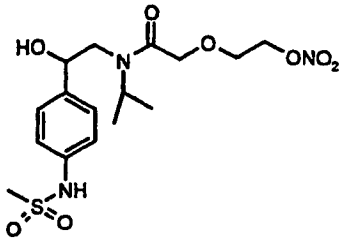
(89)



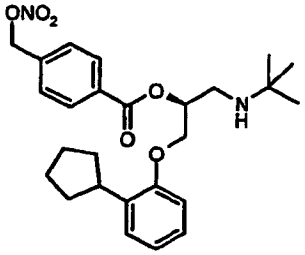
(90)



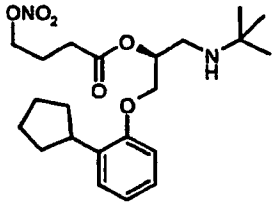
(91)



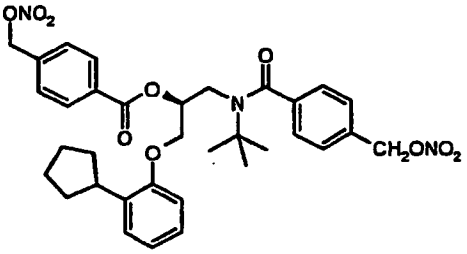
(92)



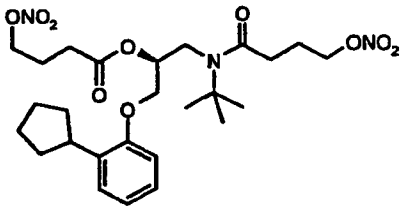
(93)



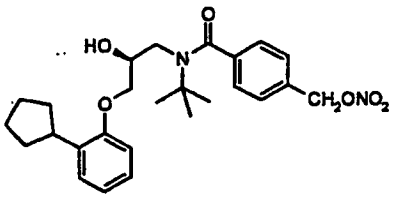
(94)



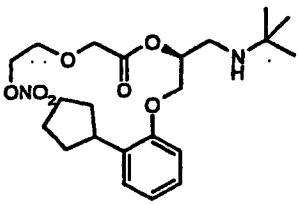
(95)



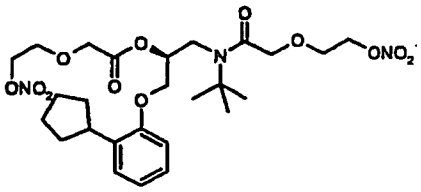
(96)



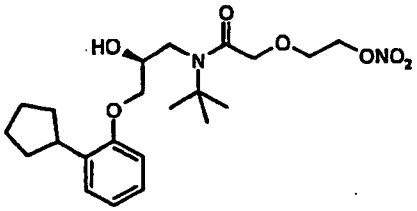
(97)



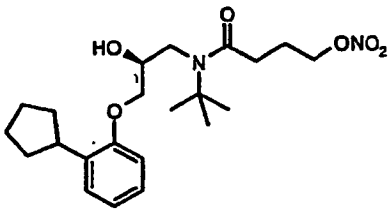
(98)



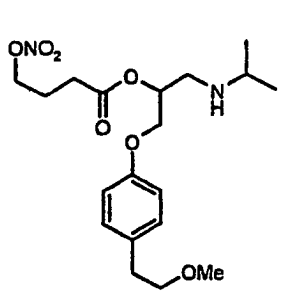
(99)



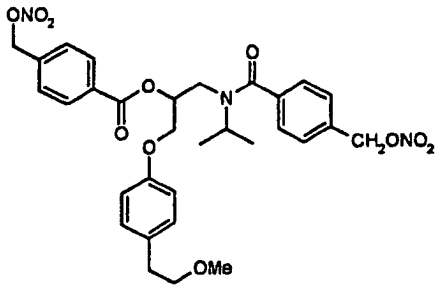
(100)



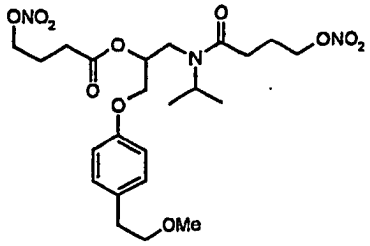
(101)



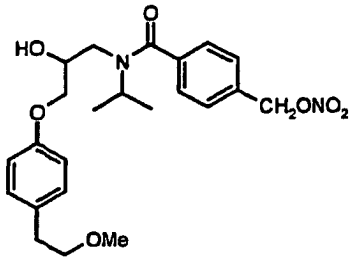
(102)



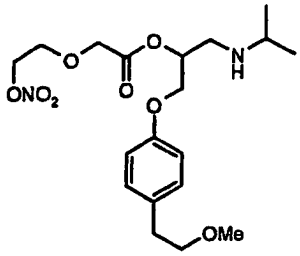
(103)



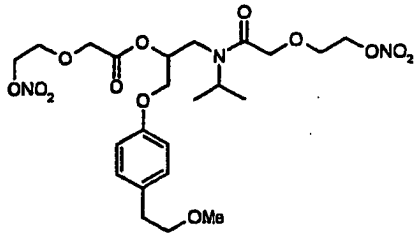
(104)



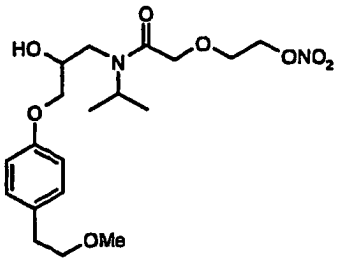
(105)



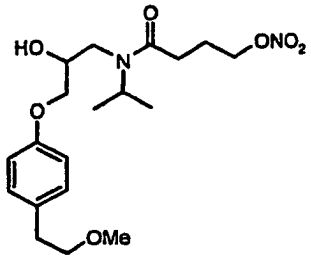
(106)



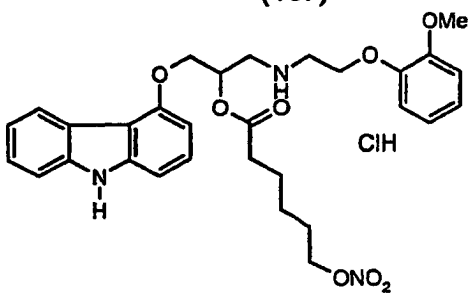
(107)



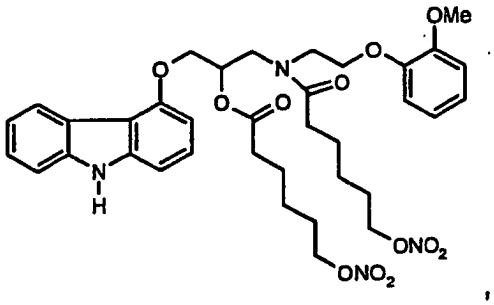
(108)



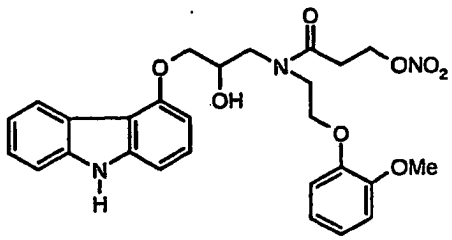
(109)



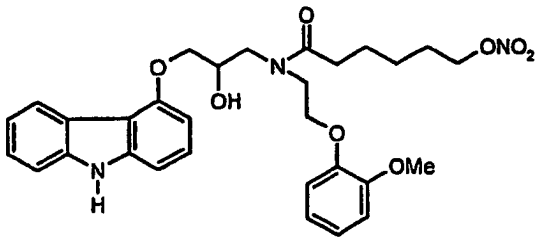
(110)



(111)



(112)



(113)

[0022] Beispiele geradkettiger oder verzweigter C_{1-20}-Alkylene schliessen Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, n-Butylen, Pentylen, n-Hexylen und dergleichen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt.

[0023] Wie oben erwähnt, umfasst die Erfindung auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (I) und Stereoisomere hiervon.

[0024] Beispiele der pharmazeutisch annehmbaren Salze sind entweder solche mit anorganischen Basen, wie Natrium-, Kalium-, Calcium- und Aluminiumhydroxide, oder mit organischen Basen, wie Lysin, Arginin, Triethylamin, Dibenzylamin, Piperidin und andere annehmbare organische Amine.

[0025] Wenn die erfindungsgemässen Verbindungen ein zur Salzbildung befähigtes Stickstoffatom im Molekül enthalten, können sie durch Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel, wie Acetonitril und Tetrahydrofuran, mit den entsprechenden organischen oder anorganischen Säuren in das entsprechende Salz umgewandelt werden.

[0026] Beispiele pharmazeutisch annehmbarer Säuren sind Oxal-, Wein-, Malein-, Bernstein- und Zitronensäure. Beispiele pharmazeutisch annehmbarer anorganischer Säuren sind Salpeter-, Salz-, Schwefel- und Phosphorsäure. Salze mit Salpetersäure sind bevorzugt.

[0027] Die erfindungsgemässen Verbindungen mit einem oder mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen können als optisch reine Enantiomere, reine Diastereomere, Enantomerenmischungen, Diastereomerenmischungen, racemischen Enantiomerenmischungen, Racematen oder Racematmischungen vorliegen. Alle möglichen Isomere, Stereoisomere und deren Mischungen der Verbindungen der Formel (I) liegen ebenfalls innerhalb des erfindungsgemässen Ziels.

[0028] Die erfindungsgemässen Verbindungen und Zusammensetzungen können durch jedes verfügbare und wirksame Verabreichungssystem, einschliesslich oral, bukkal, parenteral, durch Inhalationsspray, durch topisches Aufbringen, durch Injektion, transdermal oder rektal (z.B. durch Verwendung von Suppositorien), in Dosiseinheitsformulierungen, enthaltend herkömmliche, nicht-toxische, pharmazeutisch annehmbare Träger, Adjuvantien und Vehikel, verabreicht werden, sind aber nicht hierauf beschränkt. Parenteral schliesst subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektionen oder Infusionstechniken ein.

[0029] Feste Dosisformen zur oralen Verabreichung können z.B. Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver, Körnchen und Gel einschliessen. In solchen festen Dosisformen kann der Wirkstoff mit zumindest einem von inerten Verdünnungen, wie Saccharose, Lactose oder Stärke, vermischt sein. Solche Dosisformen können normalerweise zusätzlich andere Substanzen als inerte Verdünnungsmittel, z.B. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, enthalten.

[0030] Injizierbare Zubereitungen, z.B. sterile, injizierbare, wässrige oder ölige Suspensionen, können unter Verwendung geeigneter Dispersionsmittel, Benetzungsmittel und/oder Suspensionsmittel gemäss dem Stand der Technik formuliert werden.

[0031] Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können ferner herkömmliche Exzipienten. d.h. pharmazeutisch annehmbare, organische oder anorganische Substanzen, die mit dem Wirkstoff nicht nachteilig reagieren, einschliessen.

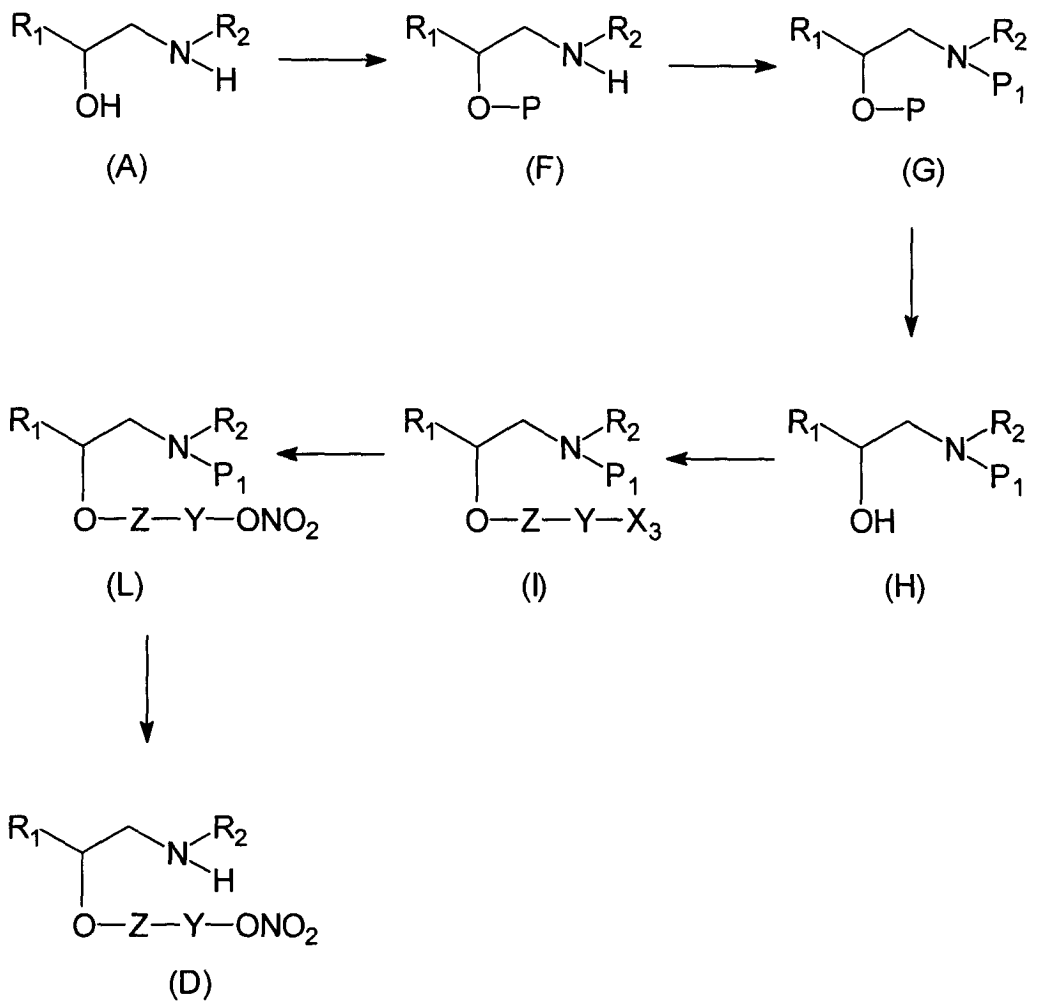
[0032] Die Dosierungen an β-adrenergischen Blocker-Nitrooxyderivaten können nach klinischen Standardtechniken bestimmt werden und liegen in gleichen Bereichen oder niedriger wie für herkömmlich erhältliche Verbindungen, wie in Physican's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., N.J. Oradell, 58. Auflage, 2004; The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman, J.G. Hardman, L.E. Limbird, 20. Auflage, berichtet.

EXPERIMENT

SYNTHESEVERFAHREN:

[0033] Die erfindungsgemässen Verbindungen können wie in den Schemata 1 bis 6 gezeigt synthetisiert werden. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) A-(Y-ONO_2)$_s$, in den Schemata 1 bis 3 als Verbindungen der Formel (D) definiert, worin s 1 ist, Y wie oben definiert ist und A ein β-adrenergischer Blockerrest der Formel (II) ist, worin Z -C(O)- und Z_1 H ist, die Enantiomere, Diastereoisomere und ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon können wie in den Schemata 1 bis 3 gezeigt hergestellt werden.

Schema 1



[0034] Verbindungen der Formel (I), worin R_1, R_2, Z und Y wie oben definiert sind, P_1 eine Amin-Schutzgruppe, wie tert-Butyloxycarbonylester (t-Boc), ist und X_3 ein Halogenatom, vorzugsweise Cl, Br und I, ist, werden zu Verbindungen der Formel (L), worin R_1, R_2, P_1, Z und Y wie oben definiert sind, durch Umsetzen mit $AgNO_3$ in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Acetonitril, Tetrahydrofuran, vorzugsweise Silbernitrat im molaren Überschuss, umgewandelt, und die Umsetzung wird im Dunkeln bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittel durchgeführt. Die Verbindungen der Formel (L) werden durch Entschützen der Amingruppe (starke Säure, wie HCl in Dioxan oder Trifluoressigsäure wird verwendet, um t-Butylcarbamat zu entfernen) zu Verbindungen der Formel (D) umgewandelt. Andere bevorzugte Verfahren zum Entfernen der Amin-Schutzgruppen sind solche, die in T.W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, beschrieben sind.

[0035] Die Verbindungen der Formel (H), worin R_1, R_2, Z, P_1 und Y wie oben definiert sind, werden zu Estern der Formel (I), worin R_1, R_2, Y, Z, X_3 und P_1 wie oben definiert sind, durch Umsetzen mit einer geeigneten Säure (Q1) der Formel X_3-Y-COOH, worin Y und X_3 wie oben definiert sind, umgewandelt. Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie N,N'-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Dioxan oder polyhalogeniertem aliphatischen Kohlenwasserstoffen, bei einer Temperatur von 0 bis 50°C in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDAC HCl), mit einem Katalysator, wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP), durchgeführt.

[0036] Die Verbindungen der Formel (H), worin R_1, R_2 und P_1 wie oben definiert sind, können erhalten werden durch Entschützen der Hydroxylgruppe der Verbindungen der Formel (G), worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind und P_1 eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist, wie Silylether, wie Trimethylsilyl oder tert-Butyl-dimethylsilyl und solche, die in T.W. Greene, Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, beschrie-

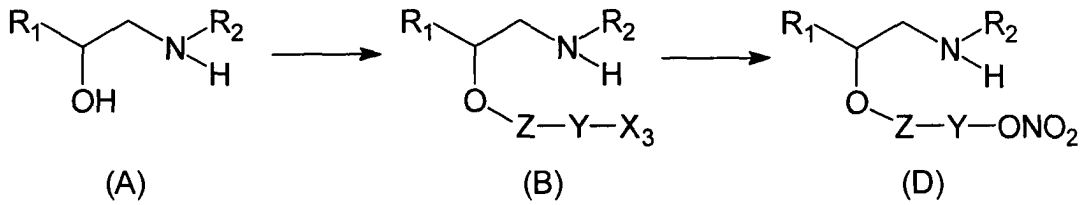
ben sind. Ein Fluoridion ist das bevorzugte Verfahren zur Entfernung der Silylether-Schutzgruppe.

[0037] Die Verbindungen der Formel (G), worin R_1, R_2, P und P_1 wie oben definiert sind, können erhalten werden durch Umsetzen der Verbindungen der Formel (F), worin R_1, R_2 und P wie oben definiert sind, mit einer geeigneten Amin-Schutzgruppe (P_1), wie oben beschrieben.

[0038] Die Alkoholgruppe der Verbindungen der Formel (A), worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, wird geschützt, um Verbindungen der Formel (F), worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, herzustellen. Bevorzugte Schutzgruppen für den Alkoholrest sind Silylether, wie Trimethylsilyl oder tert-Butyl-dimethylsilyl.

[0039] Die Verbindungen (A), worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, sind kommerziell erhältlich, die Säuren der Formel X_3-Y-COOH, worin X_3 wie oben definiert ist, sind kommerziell erhältlich.

Schema 2



(A) (B) (D)

[0040] Verbindungen der Formel (B), worin R_1, R_2, Z und Y wie oben definiert sind und X_3 ein Halogenatom, wie Cl, Br und I, ist, werden zu Verbindungen der Formel (D), worin R_1, R_2, Z und Y wie oben definiert sind, durch Umsetzen mit $AgNO_3$ in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Rcetonitril, Tetrahydrofuran, vorzugsweise mit Silbernitrat im molaren Überschuss, umgewandelt, und die Umsetzung wird im Dunkeln bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittel durchgeführt.

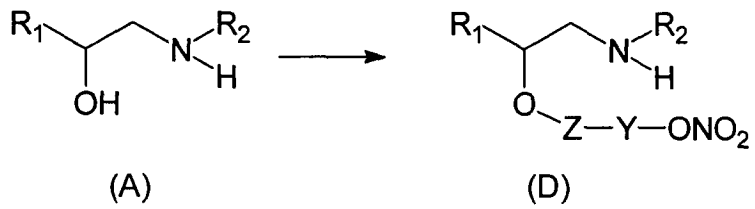
[0041] Die Verbindungen der Formel (B), worin R_1, R_2, Z, Y und X_3 wie oben definiert sind, können erhalten werden durch Umsetzen der Verbindungen der Formel (A) mit einem geeigneten Acylchlorid (Q) der Formel X_3-Y-C(O)Cl, worin X_3 ausgewählt ist aus Chlor und Brom und Y wie oben definiert ist. Die Veresterung wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie N,N'-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Chloroform, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Pyridin, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 50°C durchgeführt. Die Umsetzung ist innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten bis 24 Stunden vollendet.

[0042] Alternativ können die Verbindungen der Formel (B) durch Umsetzen der Verbindungen der Formel (A) mit einer Säure (Q1) der Formel X_3-Y-C(O)OH in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDAC), und eines Katalysators, wie N,N-Dimethylaminopyridin, durchgeführt. Die Umsetzung wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie N,N'-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Dioxan oder einem polyhalogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, bei einer Temperatur von 0 bis 50°C durchgeführt. Die Umsetzung ist innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten bis 36 Stunden vollendet.

[0043] Die Verbindungen der Formel (Q1), worin X_3 ein Halogenatom ist, sind kommerziell erhältlich oder können aus der entsprechenden kommerziell erhältlichen Hydroxysäure durch wohlbekannte Reaktionen, z.B. durch Umsetzen mit Thionyl- oder Oxalylchlorid, Halogeniden von P^{III} oder P^{V} in inerten Lösungsmitteln, wie Toluol, Chloroform, DMF usw., erhalten werden.

[0044] Die Verbindungen (A), worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, sind kommerziell erhältlich.

Schema 3:



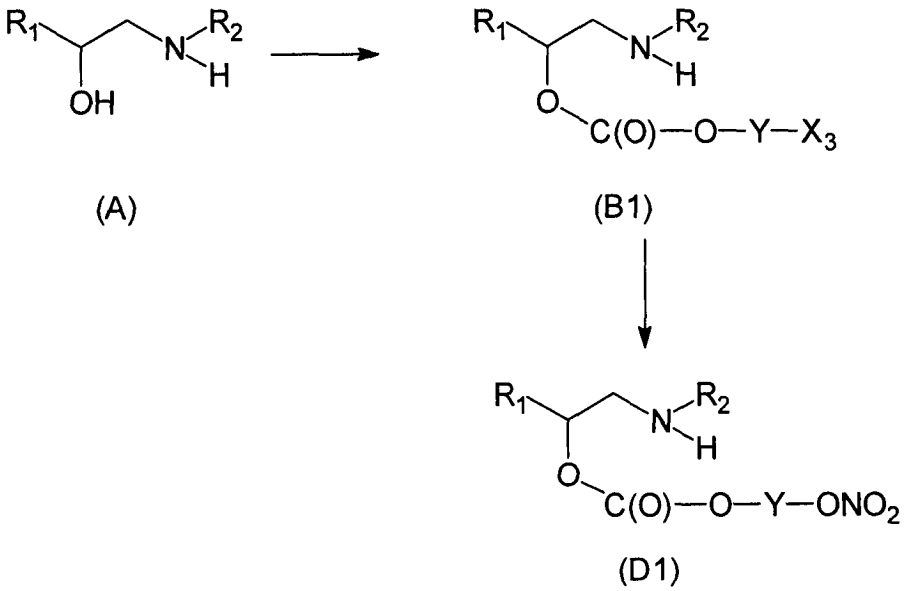
(A) (D)

[0045] Alternativ können die Verbindungen der Formel (D) wie unten beschrieben erhalten werden. Die Verbindungen der Formel werden durch Umsetzen der Hydroxygruppe mit einem Nitrooxyderivat, das aktivierte Acylierungsgruppen der Formel C(O)C-Y-ONO_2 enthält, zu den Verbindungen (D) umgewandelt.

[0046] Die Nitrooxyverbindungen können aus den entsprechenden Alkoholen der Formel Cl(O)C-Y-OH durch Umsetzen mit Salpetersäure und Essigsäureanhydrid in einem Temperaturbereich von –50 bis 0°C oder aus den entsprechenden Halogenderivaten der Formel Cl(O)C-Y-Hal durch Umsetzen mit Silbernitrat in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Acetonitril oder Tetrahydrofuran, erhalten werden. Vorzugsweise wird Silbernitrat im molaren Überschuss verwendet, und die Umsetzung wird im Dunkeln bei einer Temperatur zwischen Siedetemperatur und Raumtemperatur durchgeführt. Die Umsetzung ist innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten bis 3 Tagen vollendet.

[0047] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) A-(Y-O $NO_2)_s$, in Schema 4 als Verbindungen der Formel (D1) definiert, worin s 1 ist, Y wie oben definiert ist und A ein β-adrenergischer Blockerrest der Formel (II) ist, worin Z -C(O)O- ist und Z_1 H ist, die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon können wie in Schema 4 gezeigt hergestellt werden.

Schema 4:



(A) (B1) (D1)

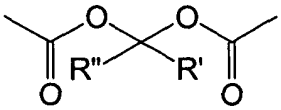
[0048] Die Verbindungen der Formel (B1), worin R_1, R_2 und Y wie oben definiert sind und X_3 ein Halogenatom, wie Cl, Br und I, ist, werden zu Verbindungen der Formel (D1), worin R_1, R_2 und Y wie oben definiert sind, durch Umsetzen mit $AgNO_3$ in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Acetonitril oder Tetrahydrofuran umgewandelt, wobei Silbernitrat vorzugsweise im molaren Überschuss verwendet wird, und die Umsetzung wird im Dunkeln bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittel durchgeführt.

[0049] Die Verbindungen der Formel (A), worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, werden zu Verbindungen der Formel (B1) durch Umsetzen mit einer geeigneten Verbindung (Q2) der Formel X_3-Y-OC(O)Cl, worin X_3 Cl,

Br oder I ist und Y wie oben definiert ist, umgewandelt. Die Umsetzung wird im allgemeinen in Gegenwart einer Base in einem aprotischen polaren oder nicht-polaren Lösungsmittel, wie THF oder CH_2Cl_2, bei einer Temperatur im Bereich zwischen 0 und 65°C oder in einem Doppelphasensystem H_2O/Et_2O in einem Temperaturbereich zwischen 20 und 40°C durchgeführt.

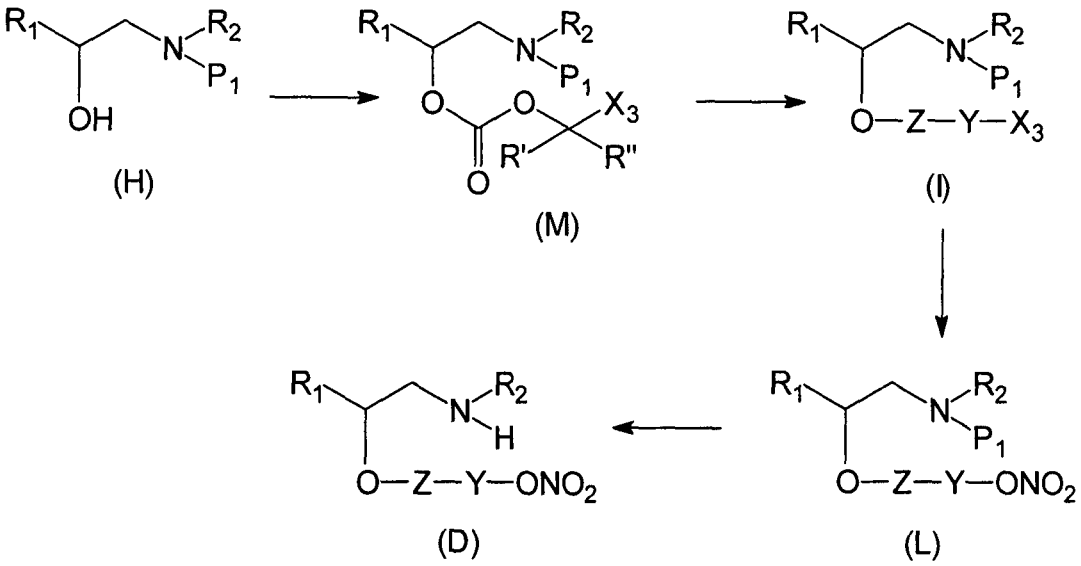
[0050] Die Verbindungen der Formel (Q2) sind kommerziell erhältlich oder können aus den entsprechenden Alkoholen durch Umsetzen mit Triphosgen in Gegenwart einer organischen Base erhalten werden.

[0051] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) A-(Y-ONO_2)$_s$, in Schema 5 als Verbindungen der Formel (D) definiert, worin s 1 ist, Y wie oben definiert ist und A ein β-adrenergischer Blockerrest der Formel (II) ist, worin Z



ist, worin R' und R'' H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind und Z_1 H ist, und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon können wie in Schema 5 gezeigt hergestellt werden:

Schema 5:



[0052] Die Verbindungen der Formel (I), worin R_1, R_2, Z und Y wie oben definiert sind, P_1 eine Amin-Schutzgruppe, wie ein tert-Butyloxycarbonylester (t-Boc), ist und X_3 ein Halogenatom, wie Cl, Br und I, ist, werden zu Verbindungen der Formel (L), worin R_1, R_2, P_1, Z und Y wie oben definiert sind, durch Umsetzen mit $AgNO_3$ in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril oder Tetrahydrofuran, umgewandelt, wobei Silbernitrat bevorzugt im molaren Überschuss verwendet wird, und die Umsetzung wird im Dunkeln bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Die Verbindungen der Formel (L) werden durch Entschützen der Amingruppe (es wird eine starke Säure, wie HCl in Dioxan oder Trifluoressigsäure zur Entfernung von t-Butylcarbamat verwendet) zu Verbindungen der Formel (D) umgewandelt. Andere bevorzugte Verfahren zur Entfernung der Amin-Schutzgruppen sind solche, die in T.W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, beschrieben sind.

[0053] Die Verbindungen der Formel (I), worin R_1, R_2, Y, X_3, Z und P_1 wie oben definiert sind, können erhalten werden durch Umsetzen der Verbindungen der Formel (M), worin R_1, R_2, P_1, R', R'' und X_3 wie oben definiert sind, mit einer Säure (Q1) der Formel X_3-Y-COOH, worin X_3 ein Halogenatom ist und Y wie oben definiert ist. Die Umsetzung wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie N,N'-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Dioxan und einem polyhalogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, bei einer Tempera-

tur im Bereich von 0 bis 50°C in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDAC HCl) mit einem Katalysator, wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP), durchgeführt.

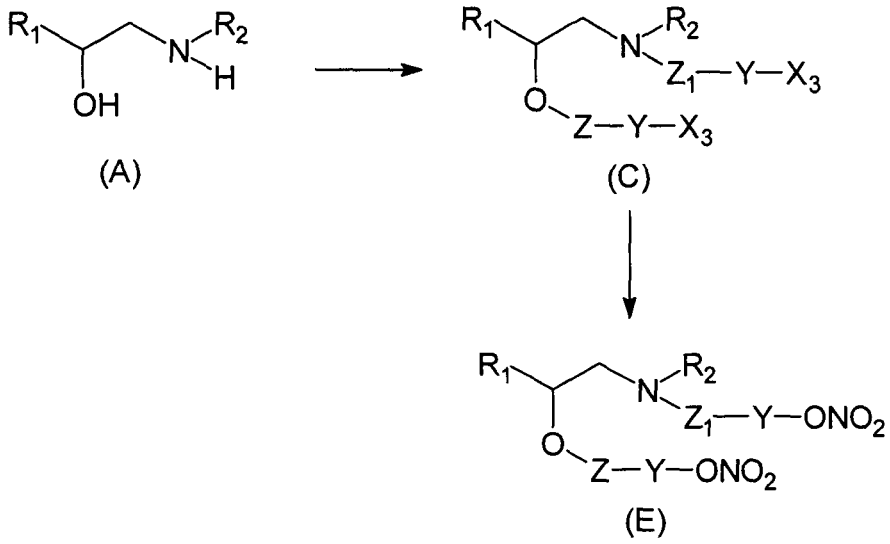
[0054] Die Umsetzung wird innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten bis 24 Stunden vollendet.

[0055] Die Verbindungen der Formel (M), worin R_1, R_2, P_1, R', R'' und X_3 wie oben definiert sind, können erhalten werden durch Umsetzen der Verbindungen der Formel (H) mit einer Verbindung (S) der Formel X_3-C(R')(R'')-OC(O)X_3, worin X_3 ein Halogenatom ist. Die Umsetzung wird in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base in einem polaren Lösungsmittel, wie DMF, THF oder Acetonitril, bei einer Temperatur im Bereich von –5 bis 60°C oder in einem Doppelphasensystem gemäss wohlbekannten Verfahren der Literatur durchgeführt.

[0056] Die Amingruppe der Verbindungen (A) ist geschützt, um Verbindungen der Formel (H), worin P_1 eine geeignete Amin-Schutzgruppe, wie ein tert-Butyloxycarbonylesster (t-Boc) ist, zu erhalten. Die Verbindungen (S) sind kommerziell erhältlich.

[0057] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) A-(Y-ONO_2)$_s$, in Schema 6 als Verbindungen der Formel (E) definiert, worin s 2 ist, Y wie oben definiert ist und A ein β-adrenergischer Blockerrest der Formel (II) ist, worin Z_1 und Z -C(O)- sind, die Enantiomere, Diastereoisomere und ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon können wie in Schema 6 gezeigt synthetisiert werden.

Schema 6



[0058] Verbindungen der Formel (C), worin R_1, R_2, Z, Z_1 und Y wie oben definiert sind und X_3 ein Halogenatom, wie Cl, Br und I, ist, werden zu Verbindungen der Formel (E), worin R_1, R_2, Z und Y wie oben definiert sind, durch Umsetzen mit $AgNO_3$ in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Acetonitril oder Tetrahydrofuran umgewandelt, wobei Silbernitrat bevorzugt im molaren Überschuss verwendet wird, und die Umsetzung wird im Dunkeln bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

[0059] Die Verbindungen der Formel (C), worin R_1, R_2, Z, Z_1, Y und X_3 wie oben definiert sind, können erhalten werden durch Umsetzen von Verbindungen der Formel (A) mit einem geeigneten Acylhalogenid (Q) der Formel X_3-Y-C(O)Cl, worin X_1 aus Chlor und Brom ausgewählt ist, und Y wie oben definiert ist. Die Umsetzung wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie N,N'-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol und Chloroform, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin und Pyridin, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 50°C durchgeführt. Die Umsetzung ist innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten bis 24 Stunden vollendet.

[0060] Alternativ können die Verbindungen der Formel (C) durch Umsetzen der Verbindungen der Formel (A) mit einer Säure (Q1) der Formel X_3-Y-COOH in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, wie Dicyclohexyl-

carbodiimid (DCC) oder N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDAC), und einer katalytischen Menge an N,N-Dimethylaminopyridin erhalten werden. Die Umsetzung wird in einem organischen Lösungsmittel, wie N,N'-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Dioxan oder einem polyhalogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, bei einer Temperatur von 0 bis 50°C durchgeführt. Die Umsetzung ist innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten bis 36 Stunden vollendet.

[0061] Die Verbindungen der Formel (Q1), worin X_3 ein Halogenatom ist, sind kommerziell erhältlich oder können von den entsprechenden kommerziell erhältlichen Hydroxysäuren durch wohlbekannte Reaktionen, z.B. durch Umsetzen mit Thionyl- oder Oxalylchlorid, Halogeniden von P^{III} oder P^{V} in inerten Lösungsmitteln, wie Toluol, Chloroform, DMF, usw., erhalten werden.

[0062] Die Verbindungen (A), worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, sind kommerziell erhältlich. Die Verbindungen der Formel (E) können ebenfalls wie nachstehend beschrieben erhalten werden. Die Verbindungen der Formel (A) werden durch Umsetzen mit einem Nitrooxyderivat der Formel $Cl(O)C\text{-}Y\text{-}ONO_2$, umfassend eine aktivierte Acylierungsgruppe, zu Verbindungen der Formel (E) umgewandelt.

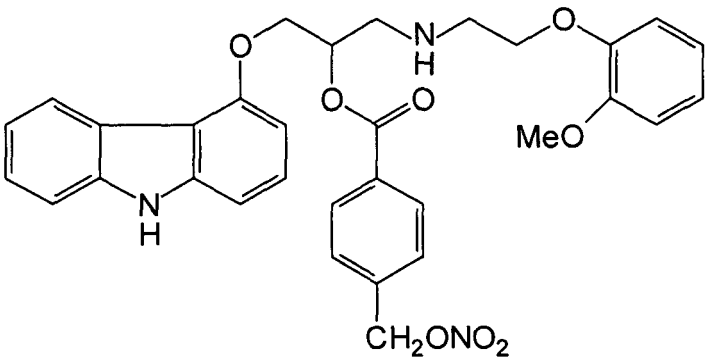
[0063] Die Nitrooxyverbindungen können aus den entsprechenden Alkoholen der Formel Cl(O)C-Y-OH durch Umsetzen mit Salpetersäure und Essigsäureanhydrid in einem Temperaturbereich von –50 bis 0°C oder aus den entsprechenden Halogenderivaten der Formel Cl(O)C-Y-Hal durch Umsetzen mit Silbernitrat in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Acetonitril und Tetrahydrofuran, erhalten werden. Das Silbernitrat wird bevorzugt im molaren Überschuss verwendet, und die Umsetzung wird im Dunkeln bei einer Temperatur von Siedetemperatur bis Raumtemperatur durchgeführt. Die Umsetzung wird in einem Zeitraum von 30 Minuten bis 3 Tagen vollendet.

BEISPIELE

[0064] Die folgenden nicht-limitierenden Beispiele geben eine weitere Beschreibung und ermöglichen es dem Durchschnittsfachmann, die vorliegende Erfindung auszuführen und zu verwenden.

BEISPIEL 1

4-(Nitrooxymethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanoat der Formel (8)



(8)

(1a) 4-(Chlormethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanoat:

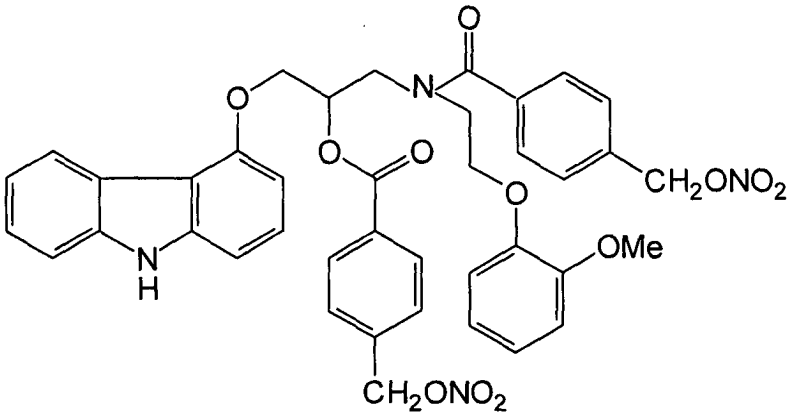
[0065] Zu einer Lösung von Carvedilol (2 g, 5 mmol) in Chloroform (50 ml) wurden 4-Chlormethylbenzoesäure (0,9 g, 5,5 mmol), EDAC (1,15 g, 6 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde mit Wasser behandelt, und die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie unter Eluierung mit n-Hexan/Ethylacetat 6:4 (Rf = 0,2) gereinigt. Das Titelprodukt (0,27 g) wurde als weisses Pulver erhalten.

(1b) 4-(Nitrooxymethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanoat:

[0066] Eine Lösung des Produkts von Beispiel 1a (0,27 g, 0,48 mmol) und Silbernitrat (0,16 g, 0,96 mmol) in Acetonitril (30 ml) wurde bei 60°C 36 Stunden im Dunkeln gerührt. Der Niederschlag (Silbersalz) wurde abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform und Wasser behandelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie unter Eluierung mit Ethylacetat/n-Hexan 6:4 gereinigt. Das Titelprodukt (0,03 g) wurde als weisses Pulver erhalten.
^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 11,31 (1H, s), 8,15 (2H, m), 7,8-7,5 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,30 (2H, m), 7,15-6,85 (7H, m), 6,77 (1H, d), 6,03 (1H, m), 5,65 (2H, s), 4,55 (2H, m), 4,33 (2H, m), 4,0-3,7 (5H, m), 3,51 (2H, m).

BEISPIEL 2

4-(Nitrooxymethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(4-nitrooxymethyl)benzoyl]amino]-2-propanoat oder Formel (11):



(11)

(2a) 4-(Chlormethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(4-chlormethyl)benzoyl]amino]-2-propanoat:

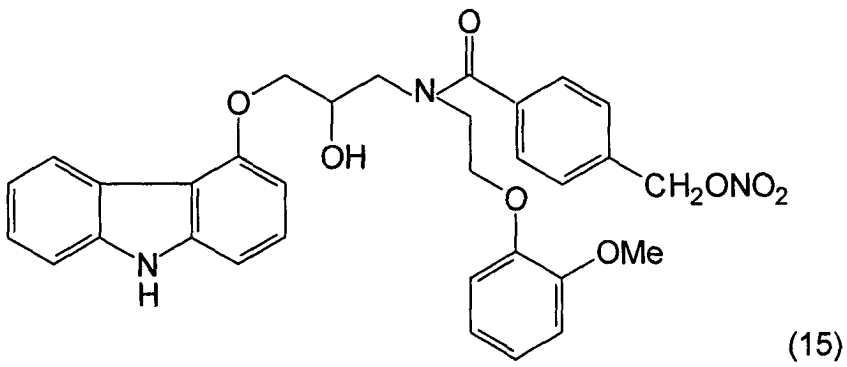
[0067] Zu einer Lösung von Carvedilol (2 g, 5 mmol) in Chloroform (50 ml) wurden 4-Chlarmethylbenzoesäure (0,9 g,5,5 mmol), EDAC (1,15 g, 6 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin {katalytische Menge) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde mit Wasser behandelt, und die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie unter Eluierung mit n-Hexan/Ethylacetat 1:1 (Rf = 0,42) gereinigt. Das Titelprodukt (0,06 g) wurde als weisses Pulver erhalten.

(2b)
4-(Nitrooxymethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][4-nitrooxymethyl)benzoyl]amino]-2-propanoat:

[0068] Eine Lösung des Produkts von Beispiel 2a (0,06 g, 0,08 mmol) und Silbernitrat (0,06 g, 0,32 mmol) in Acetonitril (20 ml) wurde bei 60°C 36 Stunden im Dunkeln gerührt. Der Niederschlag (Silbersalze) wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde konzentriert und der Rückstand wurde mit Chloroform und Wasser behandelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie unter Eluierung mit n-Hexan/Ethylacetat 6:4 gereinigt. Das Titelprodukt (0,015 g) wurde als Pulver erhalten.
^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 1,24 (1H, s), 8,1 (3H, m), 7,7-7,2 (8H, m), 7,2-6,7 (8H, m), 6,05 (1H, m), 5,6-5,8 (4H, d), 4,55 (1H, m), 4,30 (2H, m), 4,15 (3H, m), 3,71 (5H, s).

BEISPIEL 3

1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(4-nitrooxymethyl)benzoyl]amino]-2-propanol der Formel (15):



(15)

(3a) 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(4-chlormethyl)benzoyl]amino]-2-propanol:

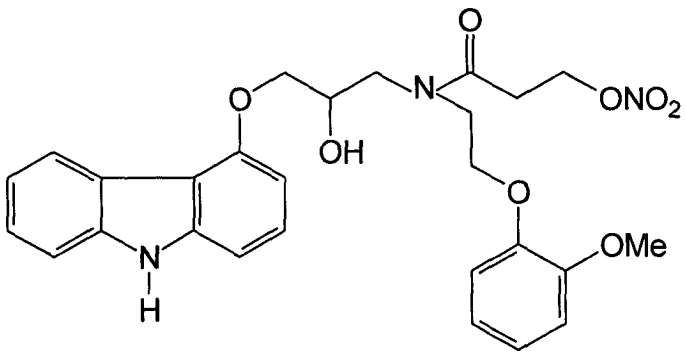
[0069] Zu einer Lösung von Carvedilol (2 g, 5 mmol) in Chloroform (50 ml) wurden 4-Chlormethylbenzoesäure (0,9 g,5,5 mmol), EDAC (1,15 g, 6 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde mit Wasser behandelt, und die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie unter Eluierung mit n-Hexan/Ethylacetat 6:4 (Rf = 0,42) gereinigt. Das Titelprodukt (1,05 g) wurde als weisses Pulver erhalten.

(3b) 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(4-nitrooxymethyl)benzoyl]amino]-2-propanol:

[0070] Eine Lösung des Produkts von Beispiel 3a (1,0 g, 1,78 mmol) und Silbernitrat (0,6 g, 3,96 mmol) in Acetonitril (100 ml) wurde bei 65°C 32 Stunden im Dunkeln gerührt. Der Niederschlag (Silbersalze) wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde konzentriert und der Rückstand wurde mit Methylenchlorid und Wasser behandelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie unter Eluierung mit n-Hexan/Ethylacetat 1:1 gereinigt. Das Titelprodukt (0,4 g) wurde als gelbes Pulver erhalten.
^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s), 8,40-6,50 (15H, m), 5,61 (2H, m), 5,51 (1H, m), 5,36 (1H, m), 4,40-3,90 (4H, m), 3,74-3,71 (7H, m).

BEISPIEL 4

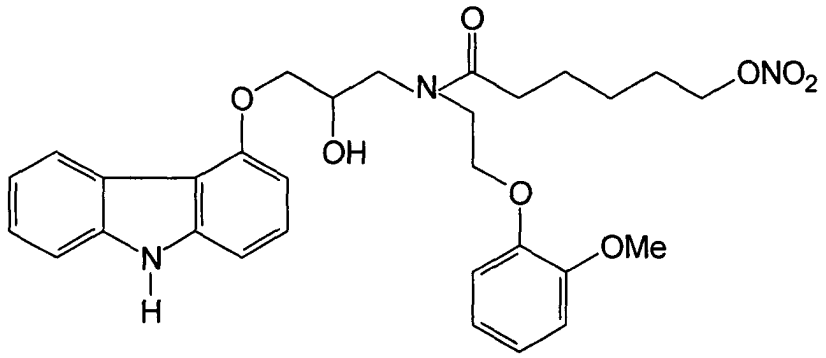
1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(3-nitrooxypropanoyl)amino]-2-propanol der Formel (112):



[0071] Die Verbindung wurde, ausgehend von Carvedilol und 3-Brompropansäure, analog zu dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s), 8,25 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,29 (2H, m), 7,08 (2H, m), 6,90 (4H, m), 6,70 (1H, dd), 5,50 (1H, d), 4,80 (2H, m), 4,35 (1H, m), 4,20-3,6 (9H, m), 3,6-2,8 (4H, m).

BEISPIEL 5

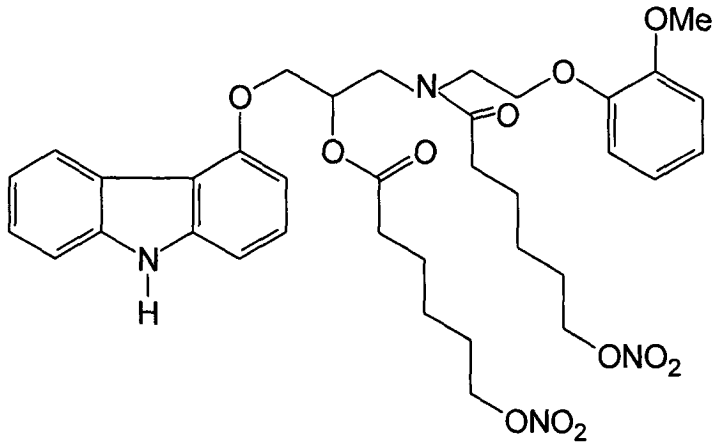
1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(6-nitrooxyhexanoyl)amino]-2-propanol der Formel (113):



[0072] Die Verbindung wurde, ausgehend von Carvedilol und 6-Bromhexansäure, analog zu dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s), 8,25 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,29 (2H, m), 7,08 (2H, m), 6,90 (4H, m), 6,70 (1H, dd), 5,40 (1H, d), 4,50-3,50 (13H, m), 2,6-2,3 (2H, m), 1,70-0,50 (6H, m).

BEISPIEL 6

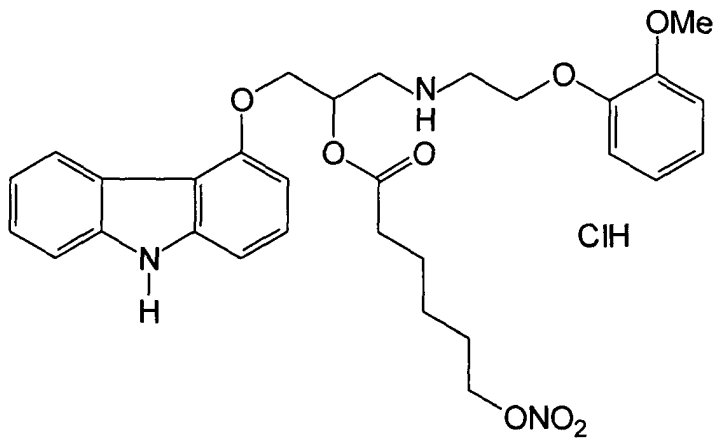
6-(Nitrooxy)hexansäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxYPhenoxy)ethyl]-[(6-nitrooxyhexanoyl]amino]-2-propanol der Formel (111):



[0073] Die Verbindung wurde, ausgehend von Carvedilol und 6-Bromhexansäure, analog zu dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 11,24 (1H, s), 8,15 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,29 (2H, m), 7,08 (2H, m), 6,90 (4H, m), 6,70 (1H, dd), 5,65 (1H, m), 4,6-4,20 (6H, m), 4,2-3,5 (9H, m), 2,50 (2H, m), 2,29 (2H, m), 1,70-0,60 (12H, m).

BEISPIEL 7

6-(Nitrooxy)hexansäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanol-hydrochlorid der Formel (110):



[0074] Die Verbindung wurde, ausgehend von Carvedilol und 6-Bromhexansäure, analog zu dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren synthetisiert.
^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 11,30 (1H, s), 8,15 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,32 (2H, m), 7,10-6,90 (6H, m), 6,70 (1H, dd), 5,65 (1H, m), 4,50-4,20 (7H, m), 3,90-3,40 (7H, m), 2,40 (2H, m), 1,60-1,10 (6H, m).

BEISPIEL 8

Messung von cGMP in der Ratten PC12-Zellinie:

[0075] cGMP trägt zu der Funktion und Wechselwirkung von mehreren Typen vaskulärer Zellen bei, und seine Dysfunktion ist an wesentlichen cardiovaskulären Erkrankungen beteiligt, wie Hypotonie, diabetischen Komplikationen, Atheriosklerose und Gewebeinfarkt. Daher wurde der Grad der cGMP-Bildung, die von den Verbindungen der Erfindungen verursacht wird, in der Zellinie der Ratten-Pheochromocytoma (PC12)-Zellinie bewertet.

Getestete Verbindungungen:

(1) Carvedilol (Stammwirkstoff);
(2) 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(4-nitrooxymethyl)benzoyl]amino]-2-propanol (Verbindung von Beispiel 3);
(3) 4-(Nitrooxymethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanoat (Verbindung von Beispiel 1);
(4) 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(3-nitrooxypropanoyl)amino]-2-propanol (Verbindung von Beispiel 4);
(5) 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(6-nitrooxyhexanoyl)amino]-2-propanol (Verbindung von Beispiel 5).

Verfahren:

[0076] Die Zellen wurden bei 37°C in einem DMEM-Medium, das mit 10 % Pferdeserum und 5 % fötalem Rinderserum angereichert war, unter einer 5 %-igen CO_2-Atmosphäre gehalten. Zum Zeitpunkt der Experimente wurden die Zellen einmal mit Hank's Balanced Salt Solution (HBSS), dem 0,05 % Ascorbinsäure zugesetzt waren, gewaschen, und in dem gleichen Puffer für 10 Minuten in einem schwimmenden Wasserbad präinkubiert. Nach dem Präinkubationsschritt wurden die Zellen für zusätzliche 45 Minuten entweder Kontrollbedingungen oder erhöhten Konzentrationen der Testverbindungen, die von 0,1 bis 25 µM reichten, in Gegenwart des Phosphodiesteraseinhibitors, IBMX (100 µM) und des NO-unabhängigen Aktivators von löslicher Guanylylcyclase, YC-1 (20 µM), ausgesetzt. Die Reaktion wurde durch die Entfernung des Inkubationspuffers und anschliessende Zugabe von 100 µl absolutem Ethanol terminiert. Die organischen Extrakte wurden dann bis zur Trockene verdampft, und die Rückstände wurden in einem wässrigen Puffer zur quantitativen Bestimmung der intrazellulären cGMP-Level unter Verwendung des cGMP-Enzym-Immuno-Assay-Kits aufgelöst.

[0077] Die erhaltenen Ergebnisse, die in Tabelle 1 angegeben sind, sind als EC_{50} (μM) und Wirksamkeit E_{max} (% des Vehikels) angegeben. Wie in der Tabelle gezeigt, induzierten die Nitroderivate von Carvedilol einen konsistenten Anstieg der intrazellulären cGMP-Bildung in der PC12-Zellinie. Im Gegensatz hierzu wurde diese Wirkung von der Stammverbindung nicht induziert.

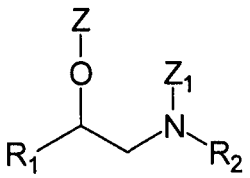
TABELLE 1

Wirkungen der Nitrooxyderivate von Carvedilol und von Carvedilol auf die cGMP-Akkumulation in PC12-Zellen

Verbindung	EC_{50} (μM)	E_{max} (% Träger)
Carvedilol	nicht wirksam	nicht wirksam
Verbindung von Beispiel 3	1,8	565
Verbindung von Beispiel 1	2,3	480
Verbindung von Beispiel 4	1,7	395
Verbindung von Beispiel 5	0,6	322

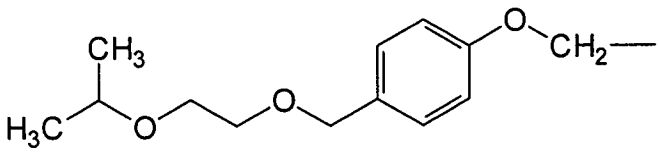
Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel A-(Y-ONO_2)$_s$ (I) und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, worin
s eine ganze Zahl gleich 1 oder 2 ist;
A aus den folgenden β-adrenergischen Blockerresten der Formel (II) ausgewählt ist:

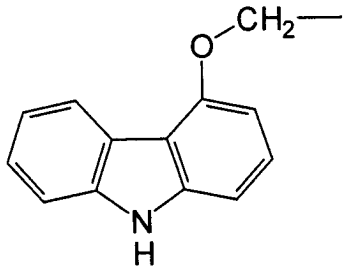


(II)

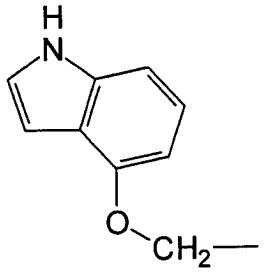
worin
R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:



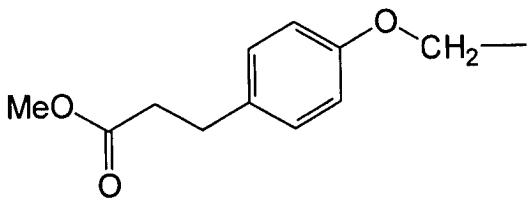
(IIa)



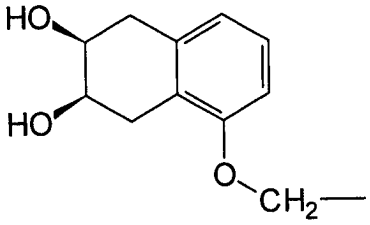
(IIb)



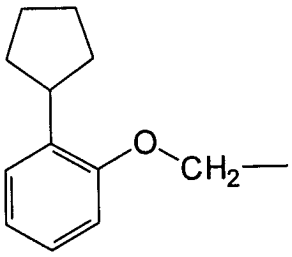
(IIc)



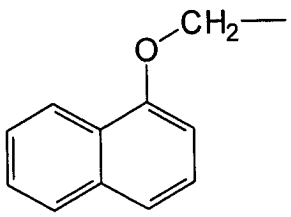
(IId)



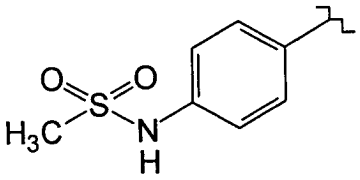
(IIe)



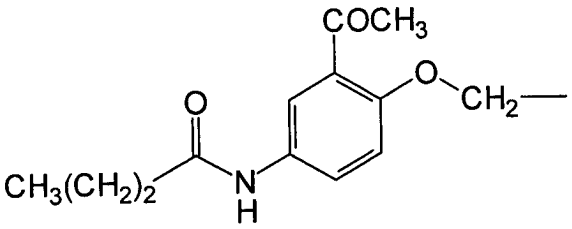
(IIf)



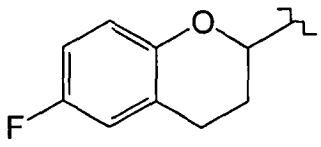
(IIg)



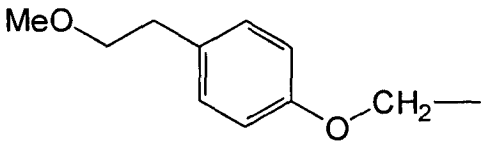
(IIh)



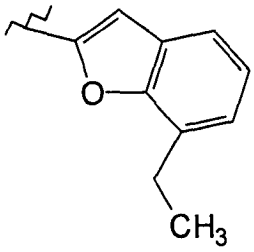
(IIi)



(IIL)

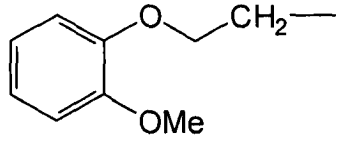


(IIm)

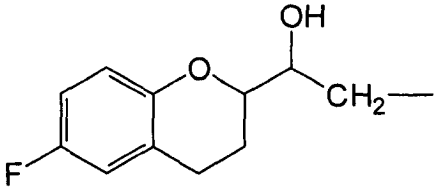


(IIn)

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ oder

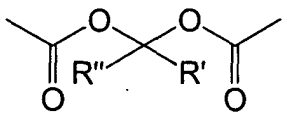


(IIIa)

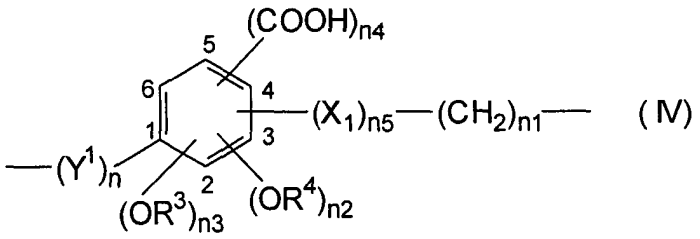


(IIIb)

wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (IIi) und (IIm) ausgewählt ist, ist R_2 $-CH(CH_3)_2$;
wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIe), (IIf) oder (IIn) ausgewählt ist, ist R_2 $-C(CH_3)_3$;
wenn R_1 der Rest (IIb) ist, ist R_2 (IIIa);
wenn R_1 der Rest (IIL) ist, ist R_2 (IIIb);
Z H oder eine Gruppe ist, die Y binden kann, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -C(O)-, -C(O)O- oder

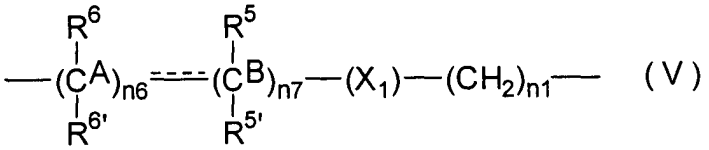


worin R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
Z_1 H oder eine -C(O)-Gruppe ist, die Y binden kann;
mit der Massgabe, dass, wenn s in Formel (I) 1 ist, Z oder Z_1 H ist;
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist.
(a) geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, substituiert ist, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist;
(b) Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenring, wobei der Ring gegebenenfalls mit Seitenketten T_1 substituiert ist, worin T_1 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist;
(c)



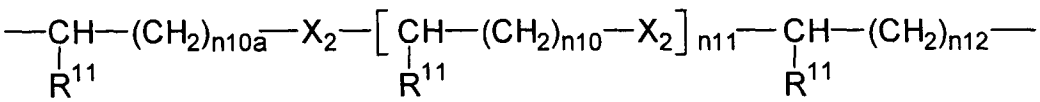
(IV)

worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist;
(d)

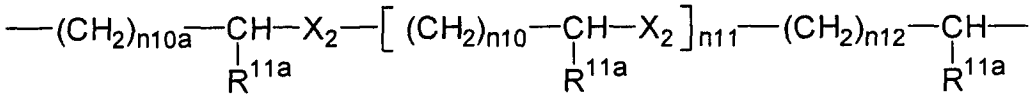


(V)

worin:
n1 eine ganze Zahl von Z bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
R^5, $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$,
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden,
wenn Y aus den unter (c) bis (d) genannten zweiwertigen Resten ausgewählt ist, ist die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden;
(e)

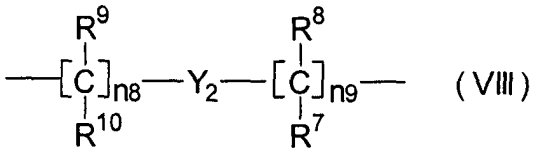


(VI)



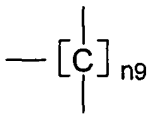
(VII)

worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
(f)

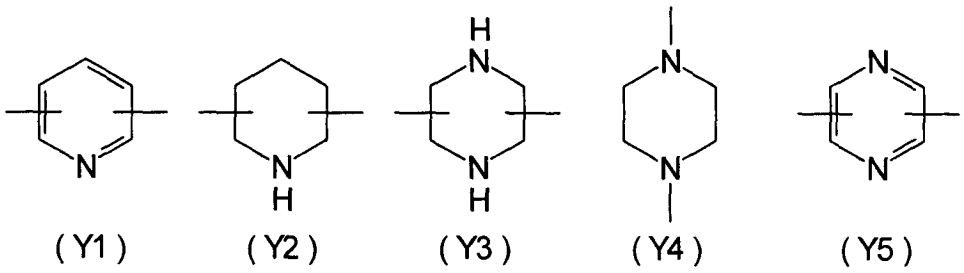


(VIII)

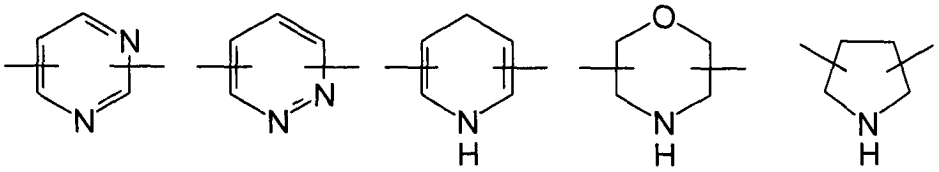
worin:
n8 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n9 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^9, R^{10}, R^8 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
worin die $-ONO_2$-Gruppe gebunden ist an



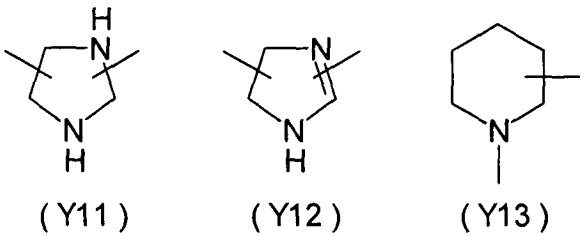
worin n9 wie oben definiert ist,
Y^2 ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer, 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ist und ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:



(Y1) (Y2) (Y3) (Y4) (Y5)



(Y6) (Y7) (Y8) (Y9) (Y10)



(Y11) (Y12) (Y13)

2. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 1, worin s 2 ist und Z und Z_1 -C(O)- sind.

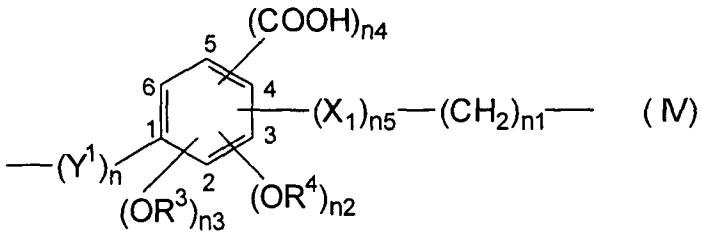
3. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 2, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen ist, das gegebenenfalls mit einem

oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl$)-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl$)-ONO_2$ ist, substituiert ist.

4. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 3, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-10}-Alkylen ist.

5. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 2, worin

Y



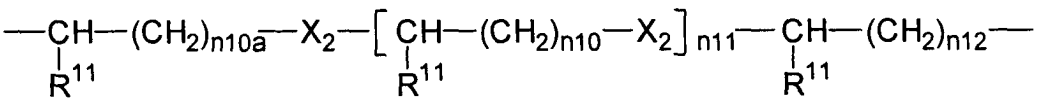
(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist.

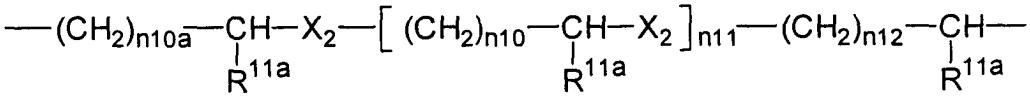
6. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 5, worin
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist,
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
Y^1 CH_2 ist.

7. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 5, worin
n, n2 und n5 1 sind,
n3 und n4 gleich 0 sind, und
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
y^1 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na 0 ist,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist und X_1 über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist.

8. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 2, worin



(VI)

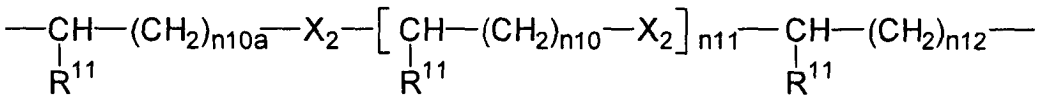


(VII)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist.

9. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 8, worin

Y

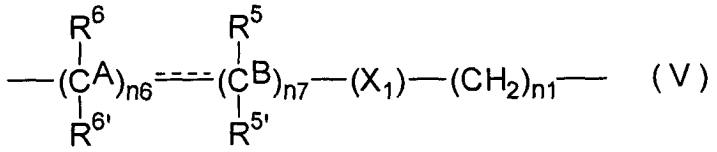


(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n11 0 ist,
n12 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^{11} H oder eine Nitrooxygruppe ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

10. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 2, worin

Y



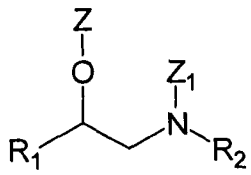
(V)

ist, worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
R^5, $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$;
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden.

11. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 10, worin
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
n6 und n7 1 sind,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind,
R^6 $NHCOCH_3$ ist,
mit der Massgabe, dass die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist.

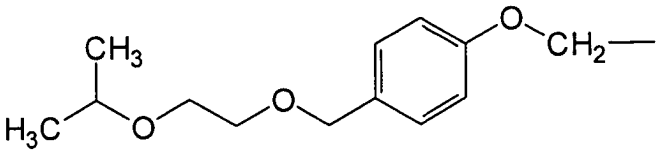
12. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon

gemäss Anspruch 1, worin
s gleich 1 ist,
A aus den folgenden β-adrenergischen Blockerresten der Formel (II) ausgewählt ist:

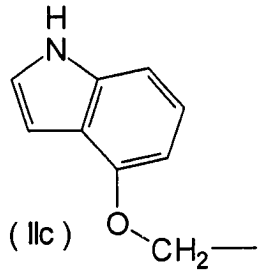


(II)

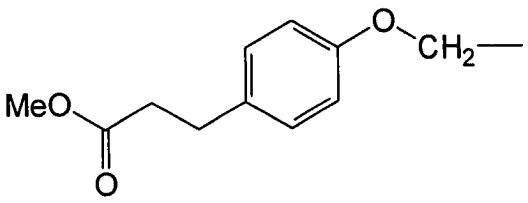
worin
R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:



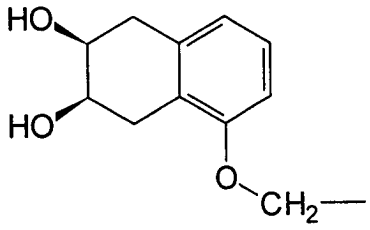
(IIa)



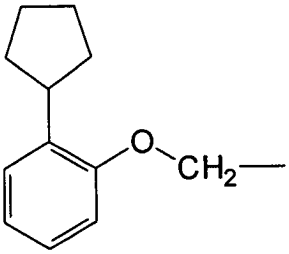
(IIc)



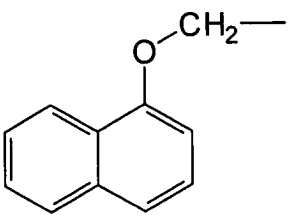
(IId)



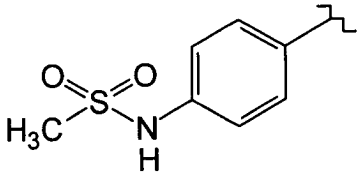
(IIe)



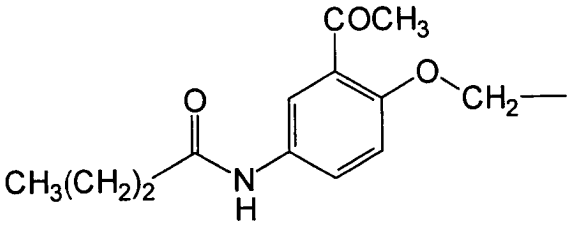
(IIf)



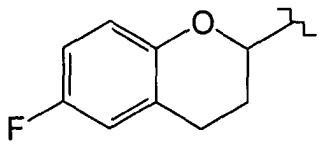
(IIg)



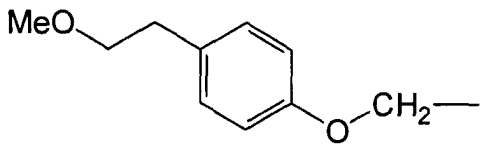
(IIh)



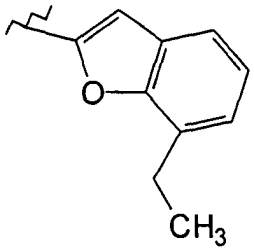
(IIi)



(IIL)

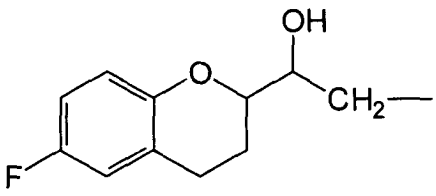


(IIm)



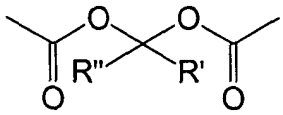
(IIn)

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ oder

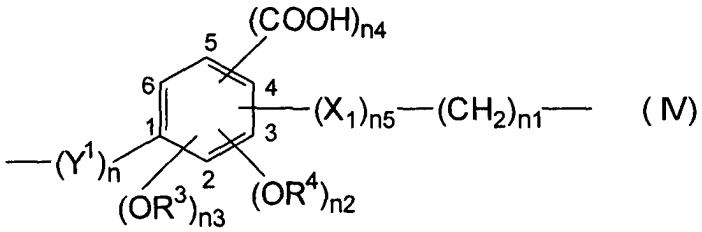


(IIIb)

wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIa), (IIc), (IId), (IIg), (IIh), (IIi) und (IIm) ausgewählt ist, ist R_2 $-CH(CH_3)_2$;
wenn der Rest R_1 aus den Formeln (IIe), (IIf) oder (IIn) ausgewählt ist, ist R_2 $-C(CH_3)_3$;
wenn R_1 der Rest (IIL) ist, ist R_2 (IIIb);
Z eine Gruppe ist, die Y binden kann, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -C(O)-, -C(O)O- oder



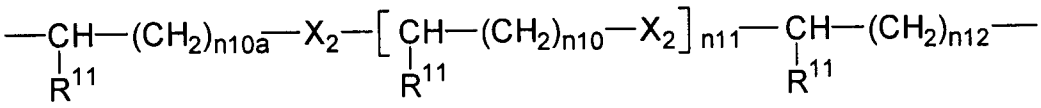
worin R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
Z_1 H ist und
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist.
(c)



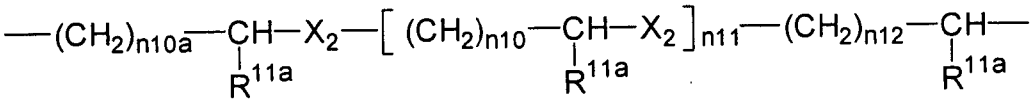
(IV)

worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,

n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist;
(e)

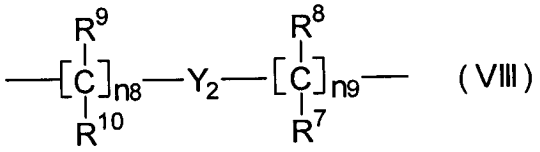


(VI)



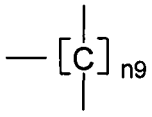
(VII)

worin:
X_2 O oder S ist,
n10a 0 oder 1 ist,
n11 0 oder 1 ist,
n10 und n12 1 oder 2 sind,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
(f)

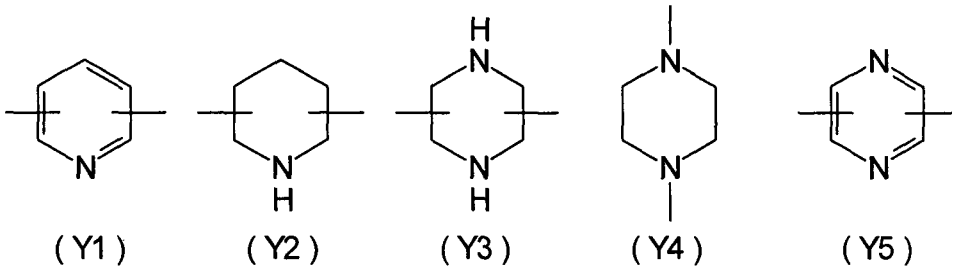


(VIII)

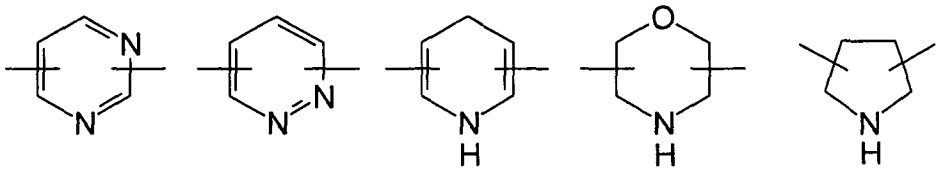
worin:
n8 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n9 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^9, R^{10}, R^8 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
worin die $-ONO_2$-Gruppe gebunden ist an



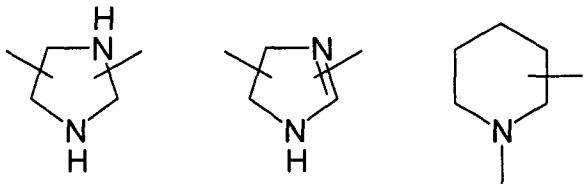
worin n9 wie oben definiert ist,
Y^2 ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer, 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ist und ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:



(Y1) (Y2) (Y3) (Y4) (Y5)



(Y6) (Y7) (Y8) (Y9) (Y10)

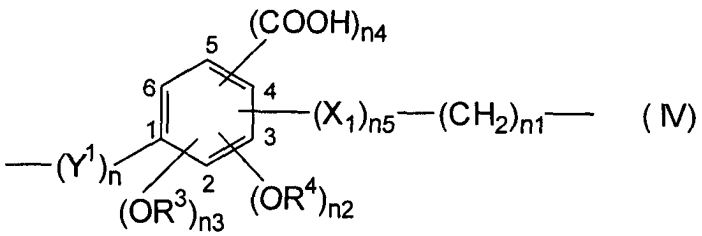


(Y11) (Y12) (Y13)

13. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 12, worin Z -C(O)- ist.

14. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Ansprüchen 12 und 13, worin

Y



(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist, und n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist.

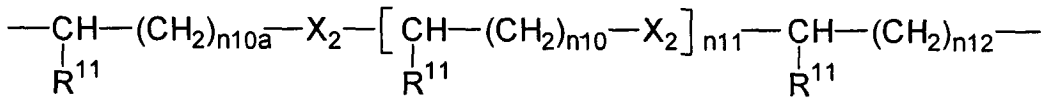
15. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 14, worin
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist,
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,

Y^1 CH_2 ist.

16. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 14, worin
n, n2 und n5 1 sind,
n3 und n4 gleich 0 sind,
n1 eine ganze Zahl von I bis 10 ist,
Y^1 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na 0 ist,
X^1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist und X_1 über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist.

17. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Ansprüchen 12 und 13, worin

Y



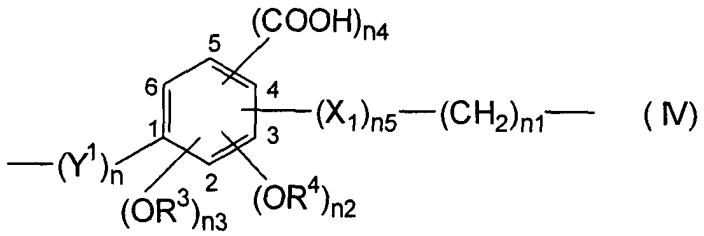
(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a und n11 0 sind,
n12 1 ist,
R^{11} H ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

18. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 12, worin Z -C(O)O- ist.

19. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Ansprüchen 12 und 18, worin

Y



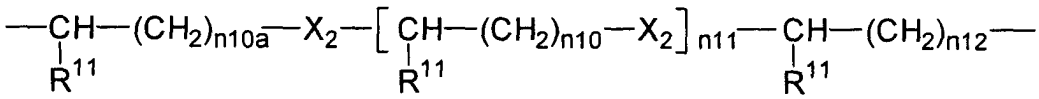
(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist, und n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist.

20. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 19, worin
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist,
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
Y^1 CH_2 ist.

21. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Ansprüchen 12 und 18, worin

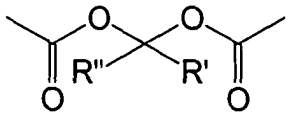
Y



(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a und n11 0 sind,
n12 1 ist,
R^{11} H ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

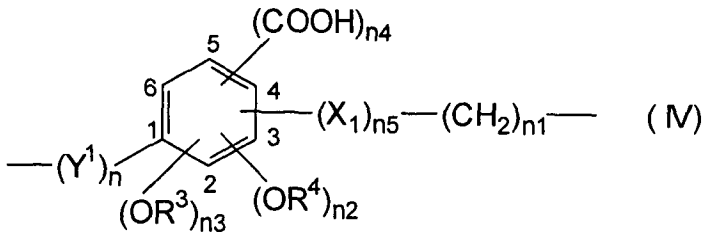
22. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 12, worin Z



ist.

23. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Ansprüchen 12 und 22, worin

Y



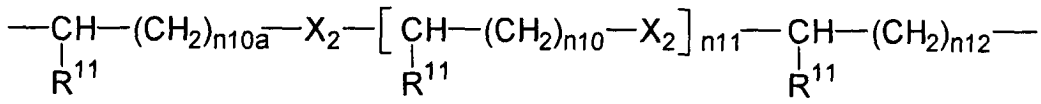
(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
Y^1 $-CH_2-$ ist.

24. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 23, worin n 0 ist und n1 1 ist.

25. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Ansprüchen 12 und 22, worin

Y



(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a und n11 0 sind,
n12 1 ist,
R^{11} H ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

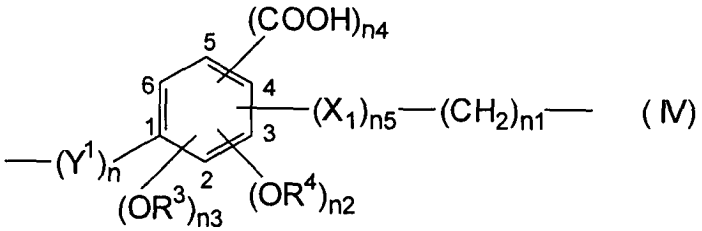
26. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 1, worin s 1 ist, Z H ist und Z_1 -C(O)- ist.

27. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 26, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist, substituiert ist.

28. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 27, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-10}-Alkylen ist.

29. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 26, worin

Y



(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist.

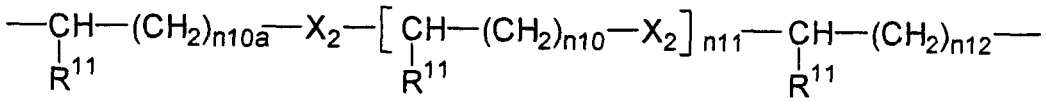
30. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 29, worin
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist,
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
Y^1 CH_2 ist.

31. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 29, worin
n, n2 und n5 1 sind,
n3 und n4 gleich 0 sind,

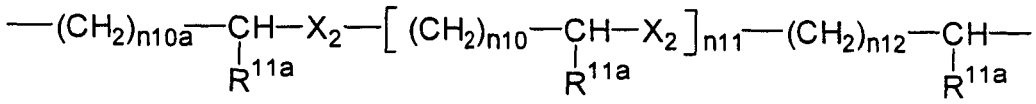
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na 0 ist,
X^1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist und X_1 über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist.

32. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 26, worin

Y



(VI)

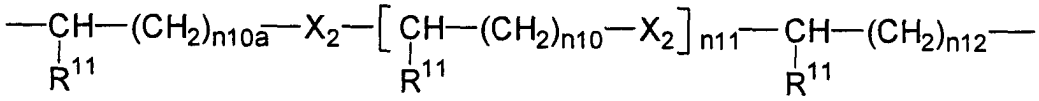


(VII)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist.

33. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 32, worin

Y

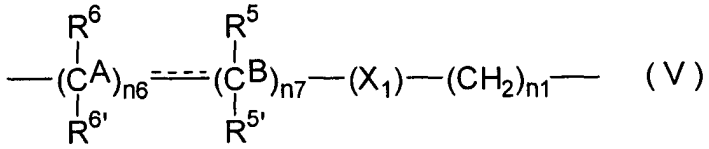


(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a 0 oder 1 ist,
n11 0 oder 1 ist,
n10 und n12 1 oder 2 sind,
R^{11} H oder Nitrooxy ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

34. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 26, worin

Y

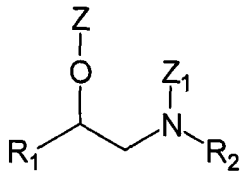


(V)

ist, worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
R^5 und $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$;
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden.

35. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 34, worin
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
n6 und n7 1 sind,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind,
R^6 $NHCOCH_3$ ist,
mit der Massgabe, dass die -ONO2-Gruppe an $-(CH_2)_{n1}-$ gebunden ist.

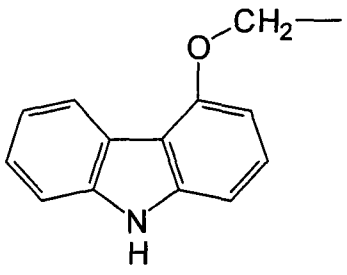
36. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 1, worin
s eine ganze Zahl gleich 1 oder 2 ist;
A aus den folgenden β-adrenergischen Blockerresten der Formel (II) ausgewählt ist:



(II)

worin
R_1

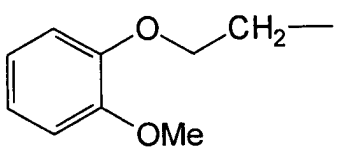
R_1



(IIb)

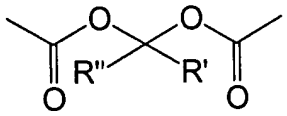
ist,
R_2

R_2

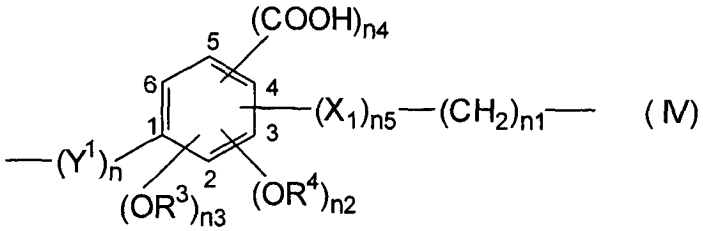


(IIIa)

ist,
Z H oder eine Gruppe ist, die Y binden kann, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -C(O)-, -C(O)O- oder

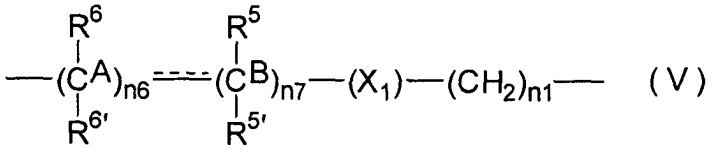


worin R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
Z_1 H oder eine -C(O)-Gruppe ist, die Y binden kann;
mit der Massgabe, dass, wenn s in Formel (I) 1 ist, Z oder Z_1 H ist;
Y ein zweiwertiger Rest mit der folgenden Bedeutung ist.
(a) geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, substituiert ist, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist;
(b) Cycloalkylen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenring, wobei der Ring gegebenenfalls mit Seitenketten T_1 substituiert ist, worin T_1 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist;
(c)



(IV)

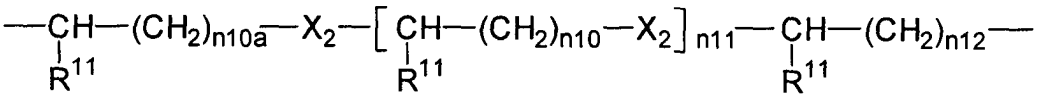
worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist;
(d)



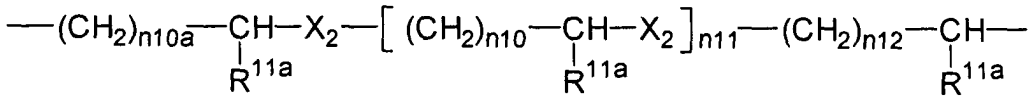
(V)

worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
R^5, $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$,

wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden,
wenn Y aus den unter (c) bis (d) genannten zweiwertigen Resten ausgewählt ist, ist die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden;
(e)

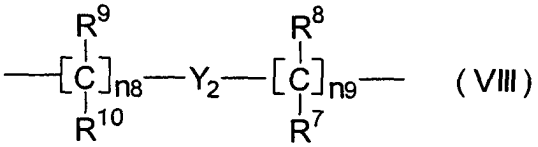


(VI)



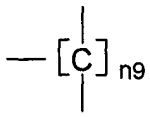
(VII)

worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
(f)

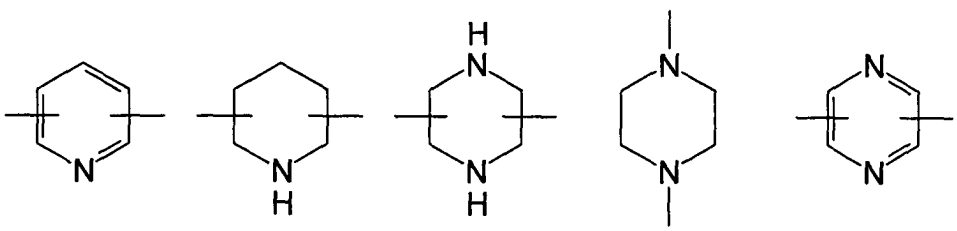


(VIII)

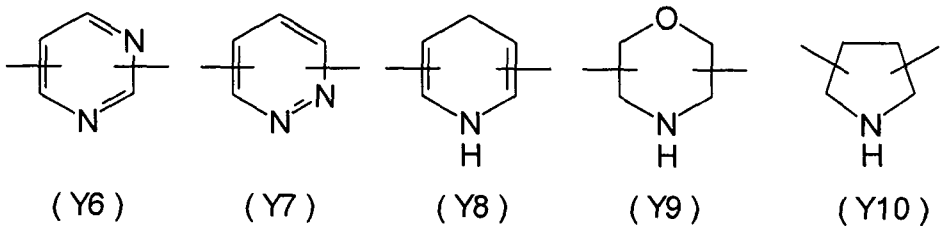
worin:
n8 eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n9 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^9, R^{10}, R^8 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4}-Alkyl sind;
worin die $-ONO_2$-Gruppe gebunden ist an



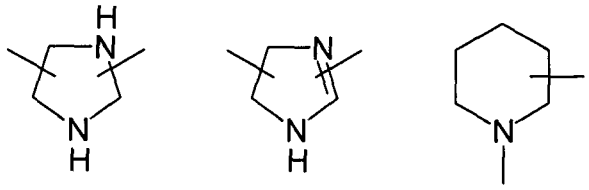
worin n9 wie oben definiert ist,
Y^2 ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer, 5- oder 6-gliedriger Ring, enthaltend ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ist und ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:



(Y1) (Y2) (Y3) (Y4) (Y5)



(Y6) (Y7) (Y8) (Y9) (Y10)



(Y11) (Y12) (Y13)

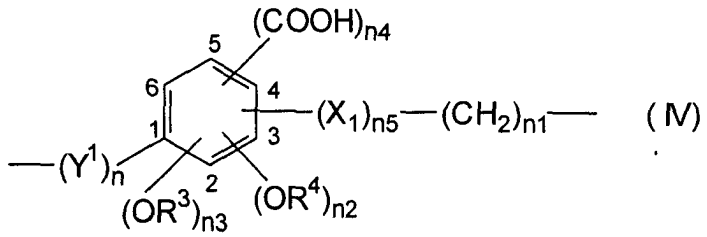
37. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 36, worin s 2 ist und Z und Z_1 -C(O)- sind.

38. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 37, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist, substituiert ist.

39. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 38, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{3-6}-Alkylen ist.

40. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 37, worin

Y



(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist.

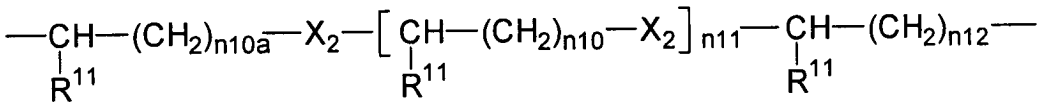
41. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 40, worin
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist,
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
Y^1 CH_2 ist.

42. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon

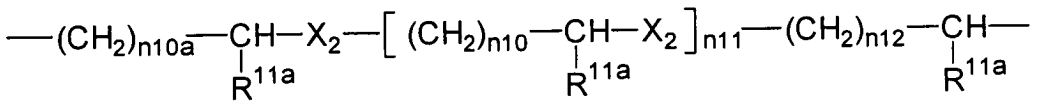
gemäss Anspruch 40, worin
n, n2 und n5 1 sind,
n3 und n4 gleich 0 sind, und
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na 0 ist,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist und X_1 über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist.

43. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 37, worin

Y



(VI)

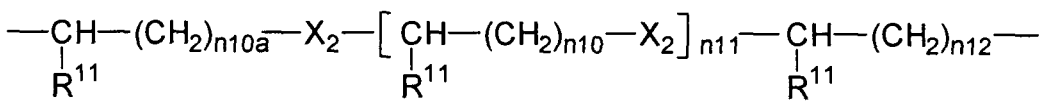


(VII)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist, R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist.

44. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 43 worin

Y

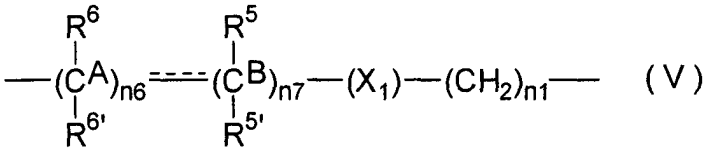


(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
n11 0 ist,
n12 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
R^{11} H oder eine Nitrooxygruppe ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

45. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 37, worin

Y



(V)

ist, worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
R^5, $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$,
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden.

46. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 45, worin
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
n6 und n7 1 sind,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind,
R^6 $NHCOCH_3$ ist,
mit der Massgabe, dass die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n1}$-Gruppe gebunden ist.

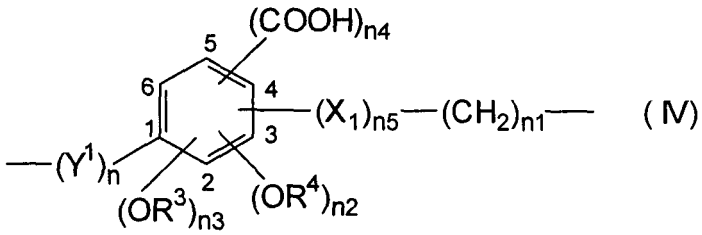
47. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 36, worin s 1 ist, Z H ist und Z_1 -C(O)- ist.

48. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 47, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist, substituiert ist.

49. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 48, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-10}-Alkylen ist.

50. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 47, worin

Y



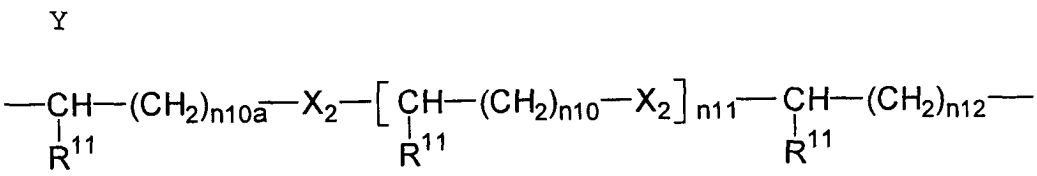
(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist.

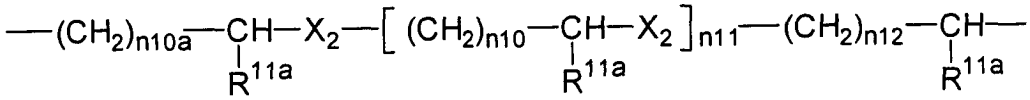
51. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 50, worin
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist,
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
Y^1 CH_2 ist.

52. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 50, worin
n, n2 und n5 1 sind, n3 und n4 gleich 0 sind,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na 0 ist,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist und X_1 über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist.

53. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 47, worin



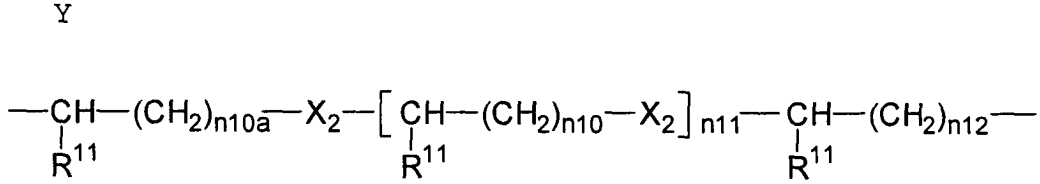
(VI)



(VII)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist.

54. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 53, worin

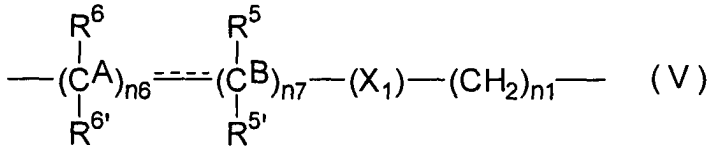


(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a und n11 0 sind,
n12 1 ist,
R^{11} H ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

55. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 47, worin

Y



(V)

ist, worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
R^5 und $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$;
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden.

56. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 55, worin
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
n6 und n7 1 sind,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind,
R^6 $NHCOCH_3$ ist,
mit der Massgabe, dass die $-ONO_2$-Gruppe an $-(CH_2)_{n1}$- gebunden ist.

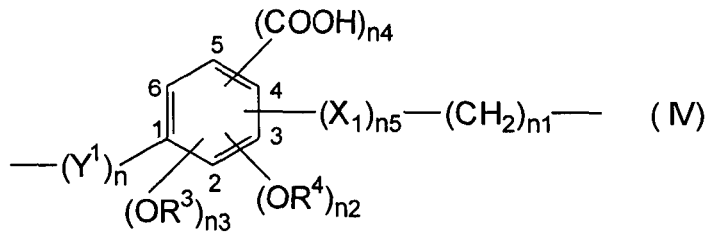
57. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 36, worin s 1 ist, Z_1 H ist und Z -C(O)- ist.

58. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 57, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, $-ONO_2$ oder T, worin T $-OC(O)(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ oder $-O(C_{1-10}$-Alkyl)$-ONO_2$ ist, substituiert ist.

59. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 58, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{3-6}-Alkylen ist.

60. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 57, worin

Y



(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,

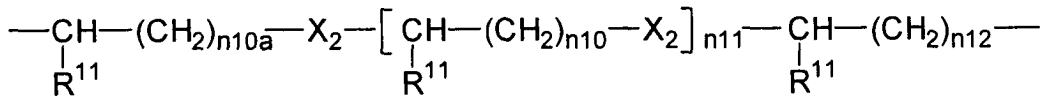
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist.

61. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 60, worin
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist,
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
Y^1 CH_2 ist.

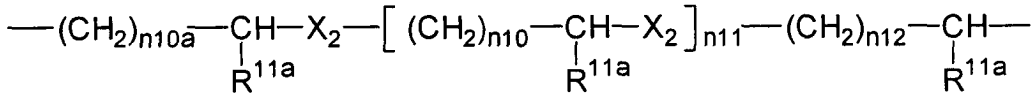
62. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 60, worin
n, n2 und n5 1 sind, n3 und n4 gleich 0 sind,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na 0 ist,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist und X_1 über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist.

63. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 57, worin

Y



(VI)

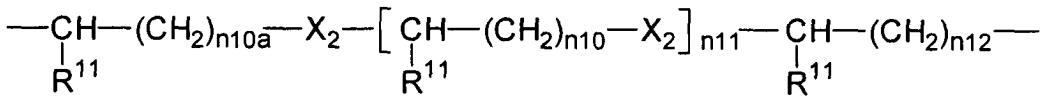


(VII)

ist, worin;
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist.

64. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 63, worin

Y



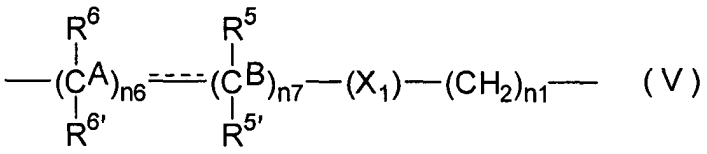
(VI)

ist, worin:

X_2 O oder S ist,
n10a und n11 0 sind,
n12 1 ist,
R^{11} H ist,
worin die -ONO_2-Gruppe an die -$(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

65. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 57, worin

Y



(V)

ist, worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
R^5 und $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$;
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden.

66. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 65, worin
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
n6 und n7 1 sind,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind,
R^6 $NHCOCH_3$ ist,
mit der Massgabe, dass die -ONO_2-Gruppe an -$(CH_2)_{n1}$- gebunden ist.

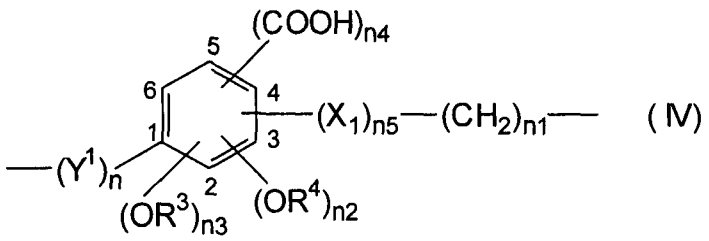
67. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 36, worin s 1 ist, Z_1 H ist und Z -C(O)O- ist.

68. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 67, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{1-20}-Alkylen ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxy, -ONO_2 oder T, worin T -OC(O)(C_{1-10}-Alkyl)-ONO_2 oder -O(C_{1-10}-Alkyl)-ONO_2 ist, substituiert ist.

69. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 68, worin Y geradkettiges oder verzweigtes C_{3-6}-Alkylen ist.

70. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 67, worin

Y



(IV)

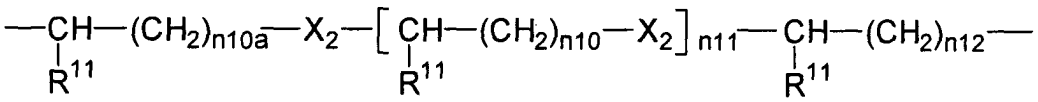
ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 ganze Zahlen gleich 0 oder 1 sind, die gleich oder verschieden voneinander sind,
R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus H oder CH_3,
Y^1 $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist.

71. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 70, worin
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
n1 1 ist,
n eine ganze Zahl von 0 bis 10 ist,
Y^1 CH_2 ist.

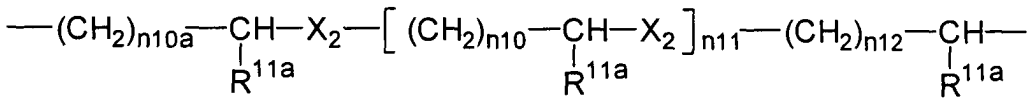
72. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 70, worin
n, n2 und n5 1 sind, n3 und n4 gleich 0 sind,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
Y^1 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$ ist, worin na 0 ist,
X^1 -WC(O)- ist, worin W Sauerstoff ist und X_1 über $[C]_4$ an den Phenylring gebunden ist,
R^4 CH_3 ist und die Gruppe (OR^4) über $[C]_3$ an den Phenylring gebunden ist.

73. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 67, worin

Y



(VI)

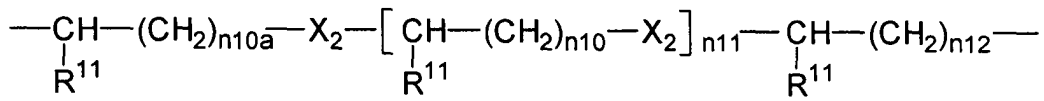


(VII)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a, n10 und n12 ganze Zahlen sind, die unabhängig aus 0 bis 20 ausgewählt sind,
n11 eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
R^{11} H, CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist,
R^{11a} CH_3 oder eine Nitrooxygruppe ist.

74. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 73, worin

Y

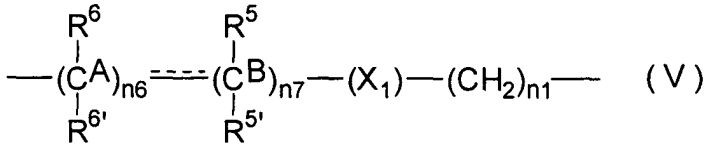


(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a 0 oder 1 ist,
n11 0 oder 1 ist,
n12 1 oder 2 ist,
R^{11} H ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

75. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 67, worin

Y

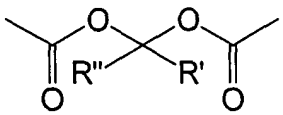


(V)

ist, worin:
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
X_1 -WC(O)- oder -C(O)W- ist, worin W Sauerstoff, Schwefel oder NH ist,
n6 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n7 eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
R^5 und $R^{5'}$, R^6 und $R^{6'}$ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, CH_3, OH, NH_2, $NHCOCH_3$, COOH, CH_2SH und $C(CH_3)_2SH$;
wenn die Bindung zwischen den Kohlenstoffen C^A und C^B eine Doppelbindung ist, sind R^5 und R^6 oder $R^{6'}$ und $R^{5'}$ nicht vorhanden.

76. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 75, worin
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist,
n6 und n7 1 sind,
X_1 -WC(O)- ist, worin W Schwefel ist,
R^5, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ H sind, R^6 $NHCOCH_3$ ist,
mit der Massgabe, dass die $-ONO_2$-Gruppe an $-(CH_2)_{n1}$- gebunden ist.

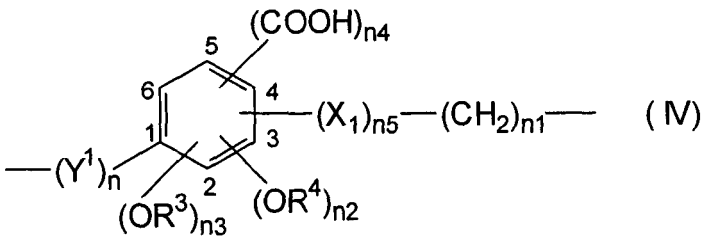
77. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 36, worin s 1 ist, Z_1 H ist und Z



ist.

78. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 77, worin

Y



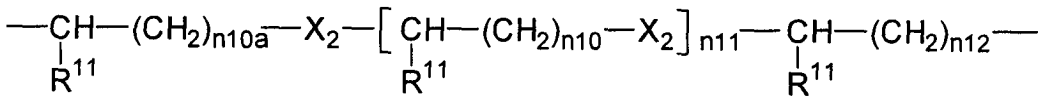
(IV)

ist, worin:
n eine ganze Zahl von 0 bis 20 ist,
n1 eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist,
n2, n3, n4 und n5 gleich 0 sind,
Y^1 $-CH_2-$ ist.

79. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 78, worin n 0 ist und n1 1 ist.

80. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss Anspruch 77, worin

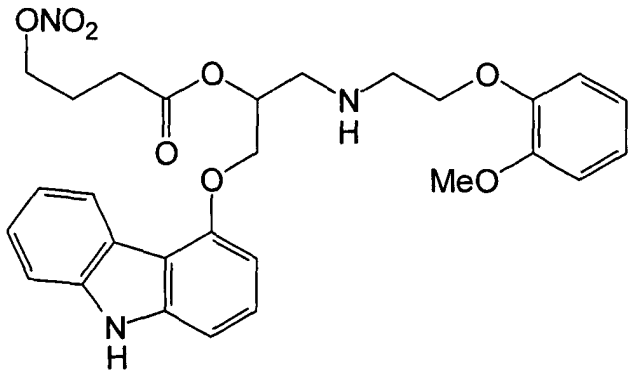
Y



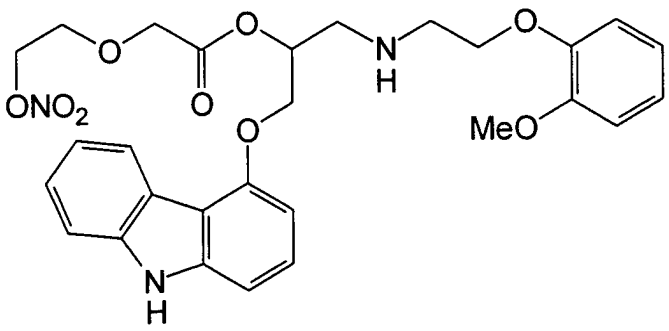
(VI)

ist, worin:
X_2 O oder S ist,
n10a und n11 0 sind,
n12 1 ist,
R^{11} H ist,
worin die $-ONO_2$-Gruppe an die $-(CH_2)_{n12}$-Gruppe gebunden ist.

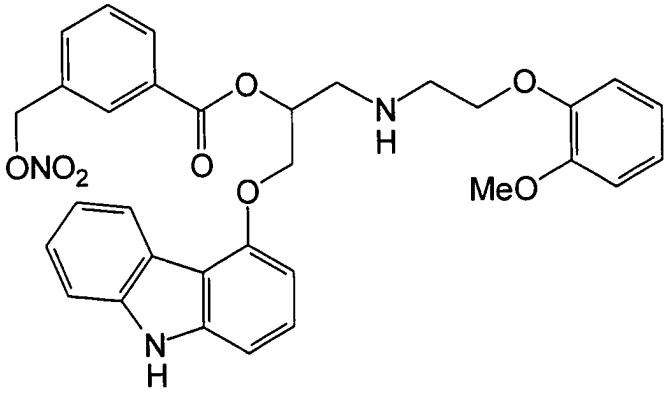
81. Verbindungen und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 57 bis 67, worin die Verbindungen sind:



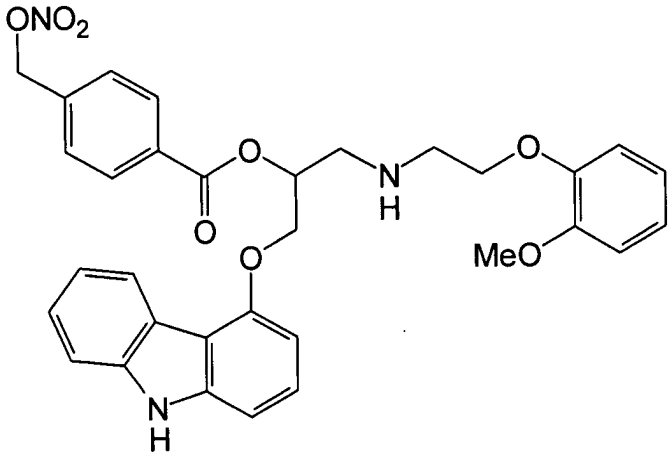
(1)



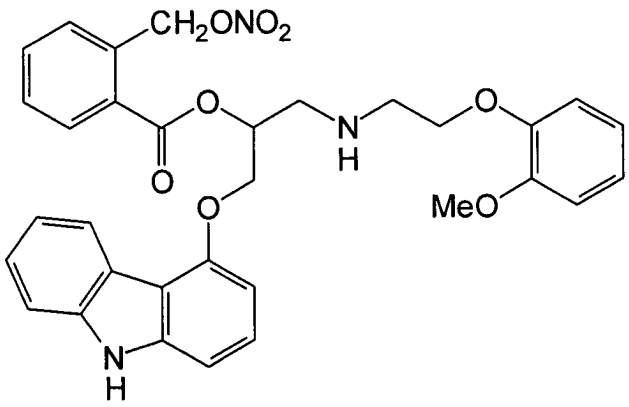
(4)



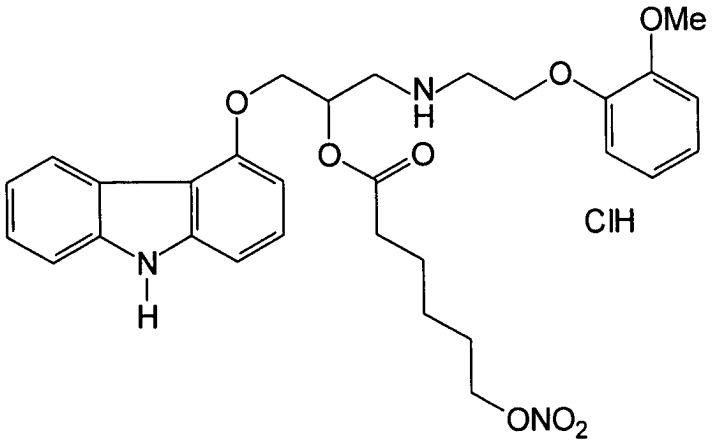
(7)



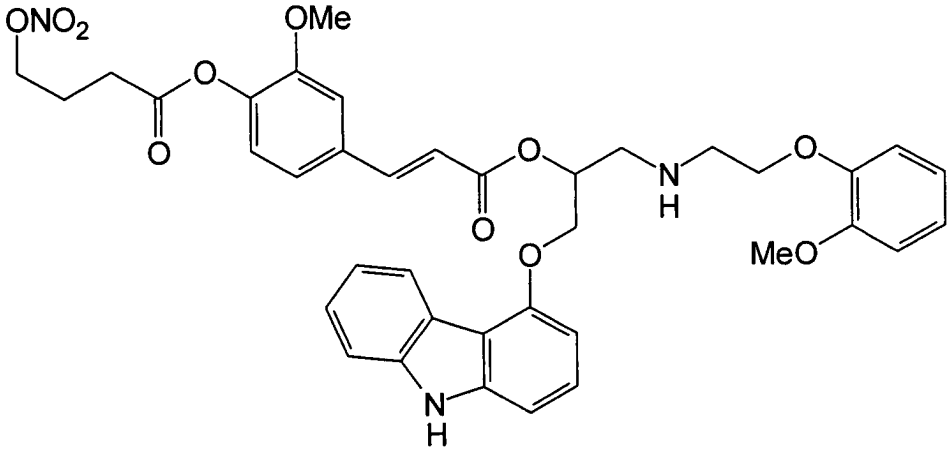
(8)



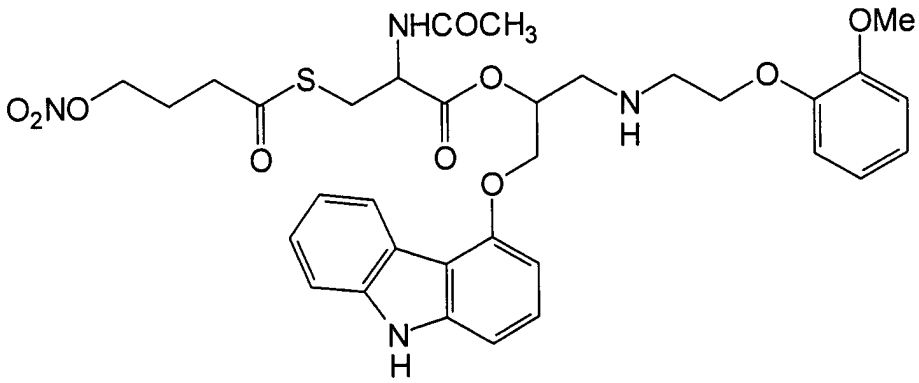
(9)



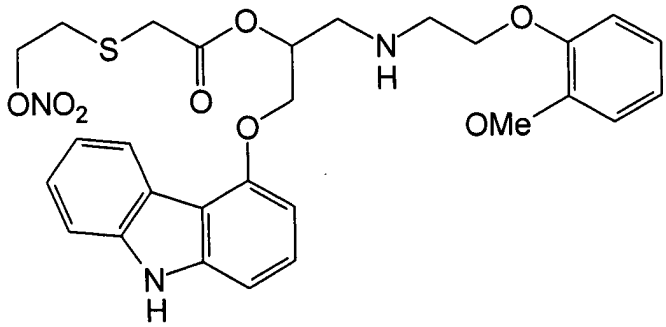
(110)



(16)

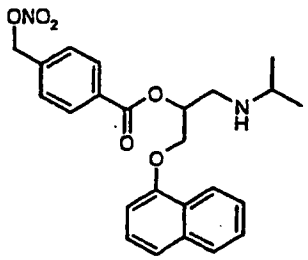


(18)

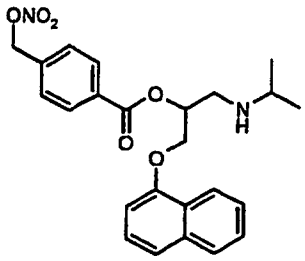


(27)

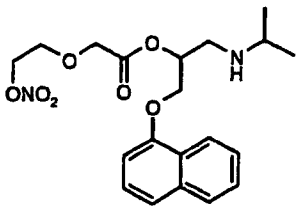
82. Verbindungen und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss irgendeinem der Ansprüche 12 bis 17, worin die Verbindungen sind:



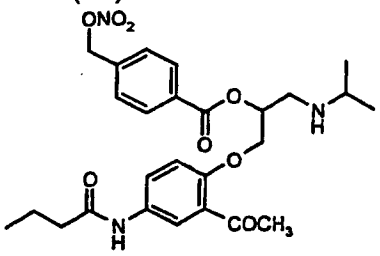
(30)



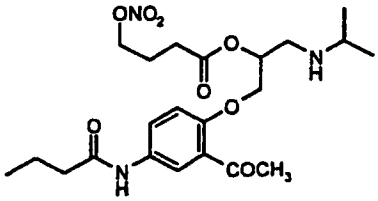
(31)



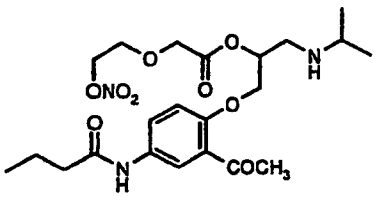
(36)



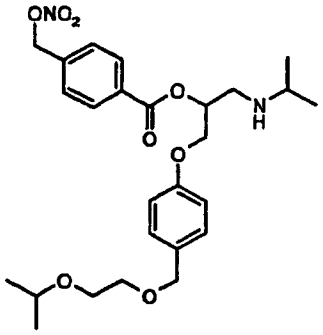
(39)



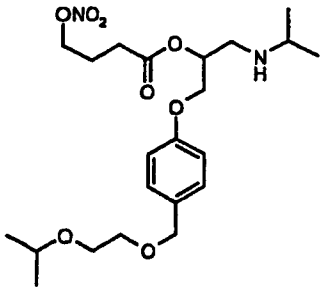
(40)



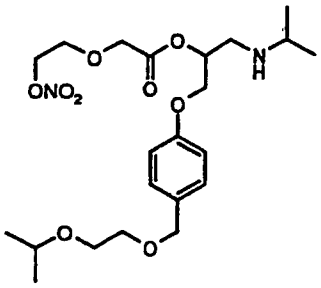
(45)



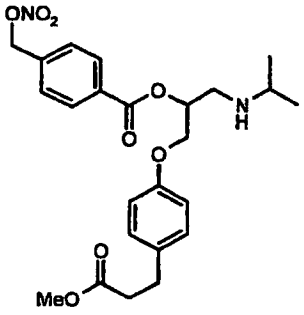
(48)



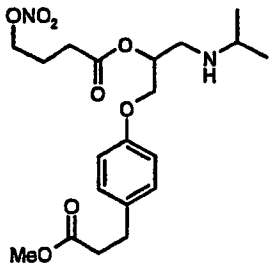
(49)



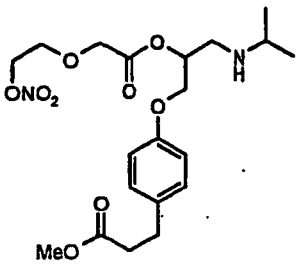
(49)



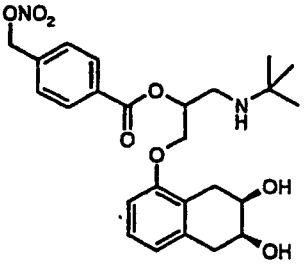
(57)



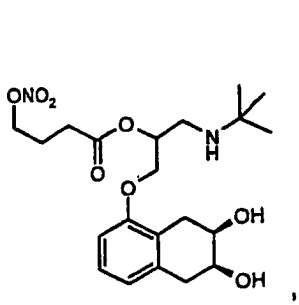
(58)



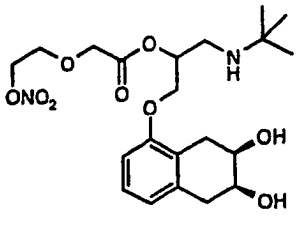
(62)



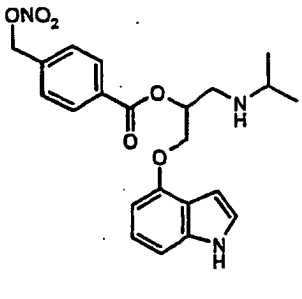
(66)



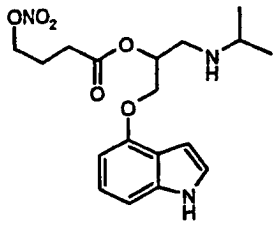
(67)



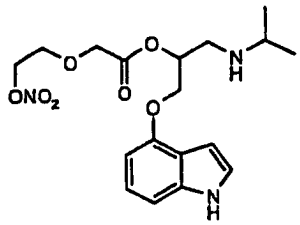
(71)



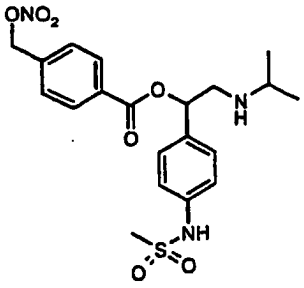
(75)



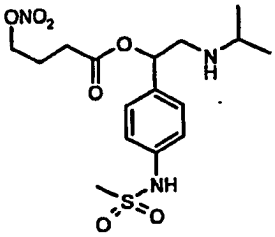
(76)



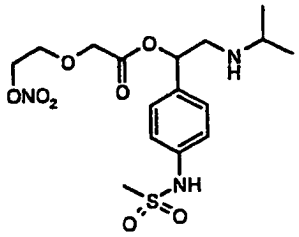
(81)



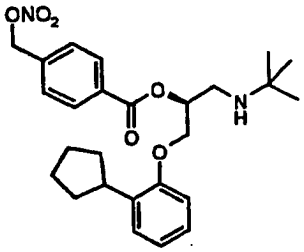
(84)



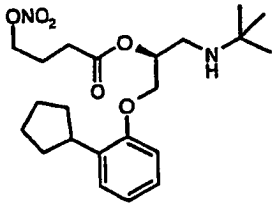
(85)



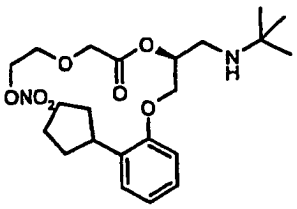
(90)



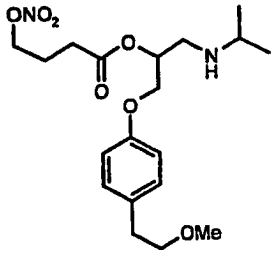
(93)



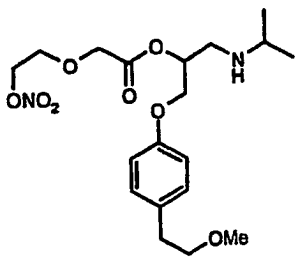
(94)



(98)

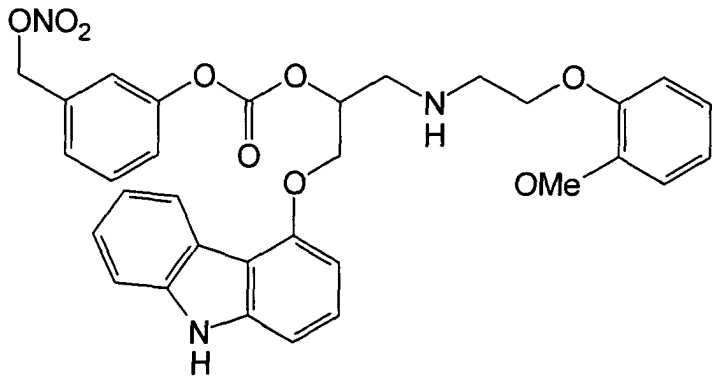


(102)

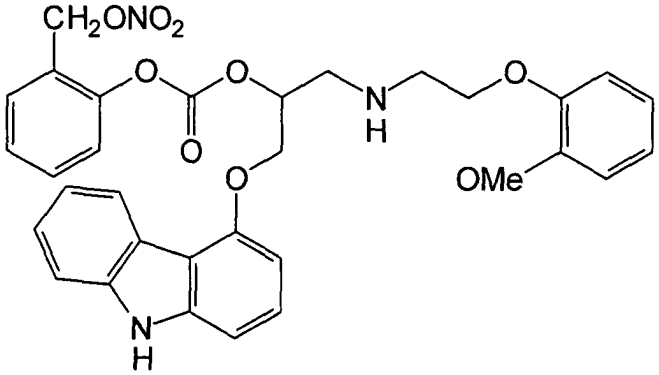


(106)

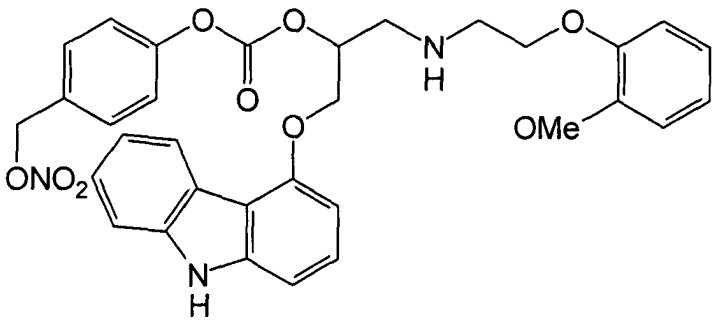
83. Verbindungen und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 67 bis 76, worin die Verbindungen sind:



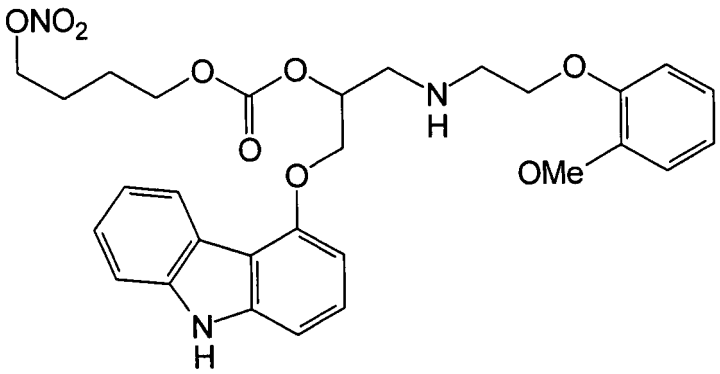
(21)



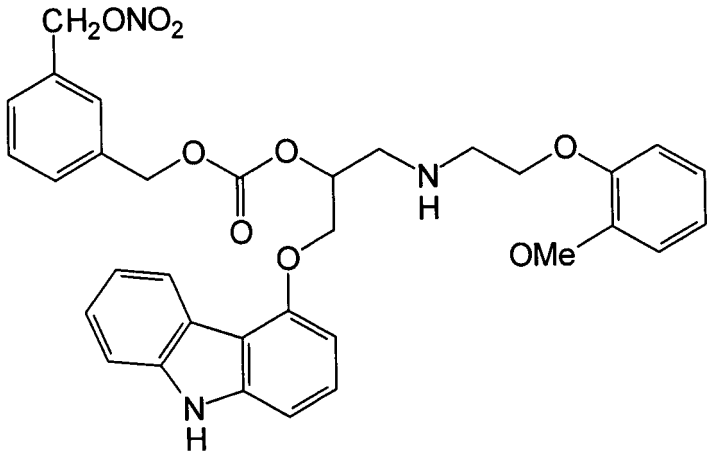
(22)



(23)

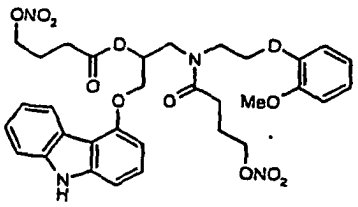


(24)

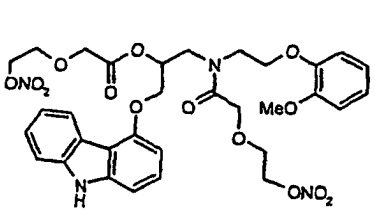


(25)

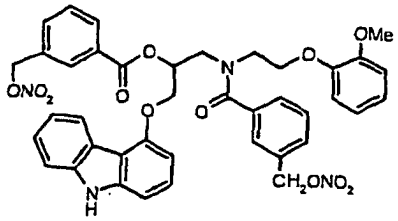
84. Verbindungen und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 bis 46, worin die Verbindung sind:



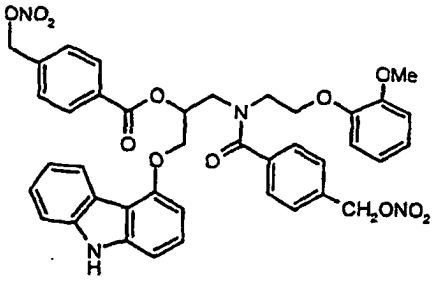
(2)



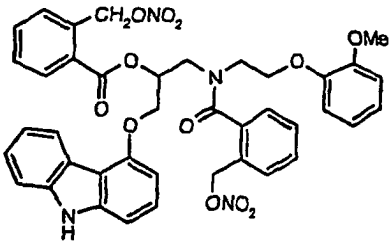
(5)



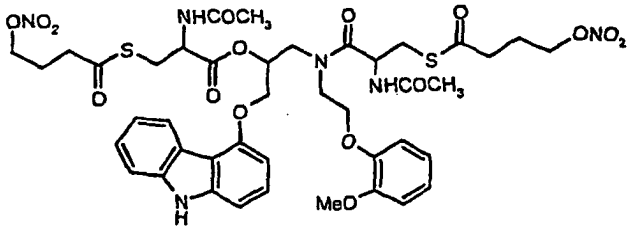
(10)



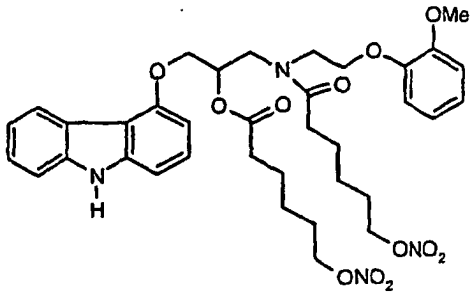
(11)



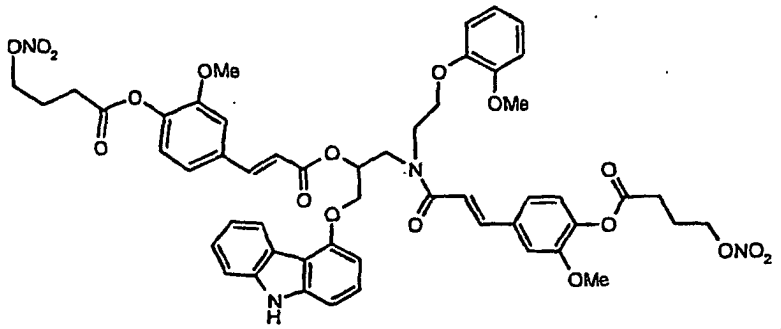
(13)



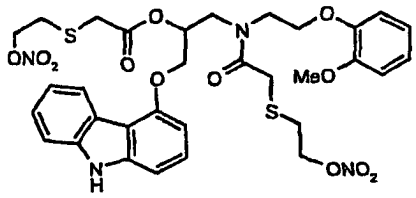
(20)



(111)

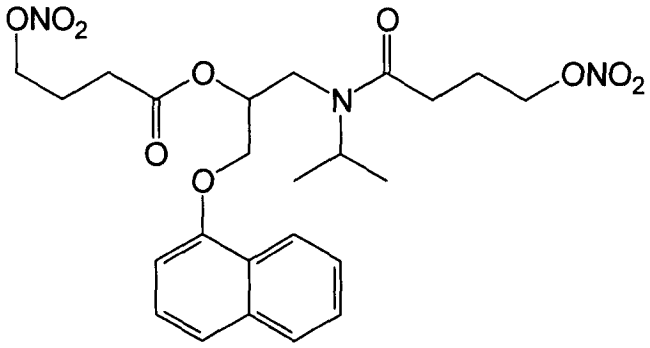


(26)

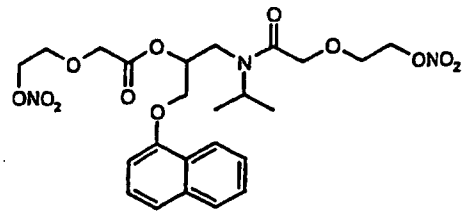


(28)

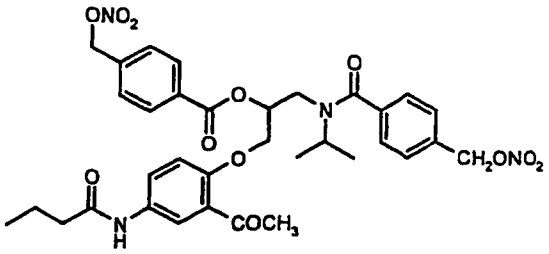
85. Verbindungen und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss irgendeinem der Ansprüche 2 bis 11, worin die Verbindungen sind:



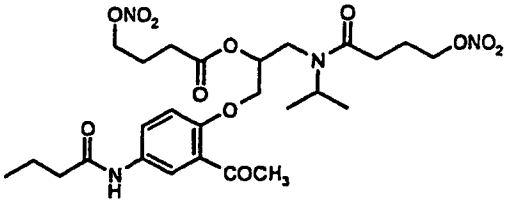
(33)



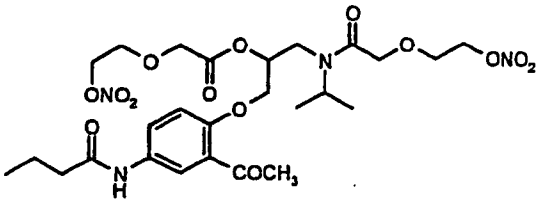
(37)



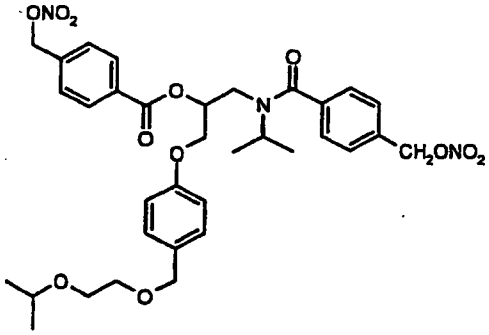
(41)



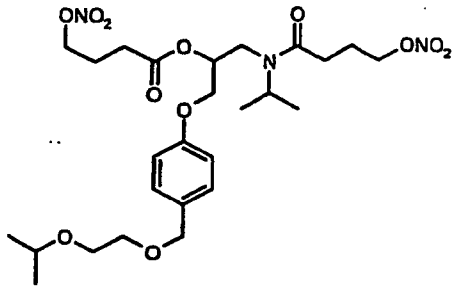
(42)



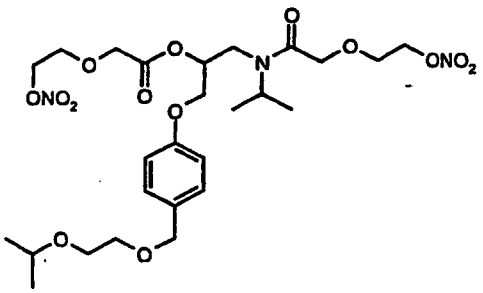
(46)



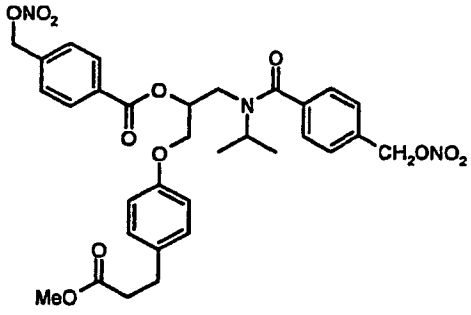
(50)



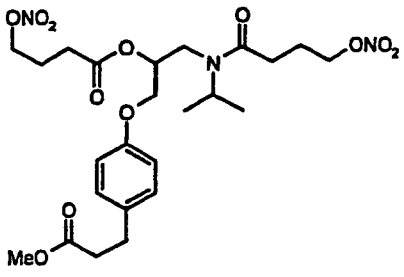
(51)



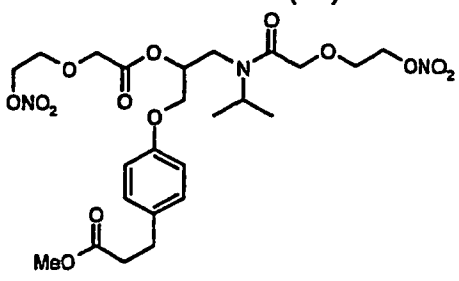
(54)



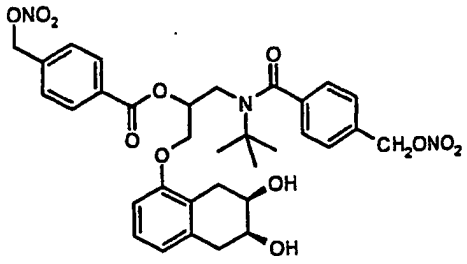
(59)



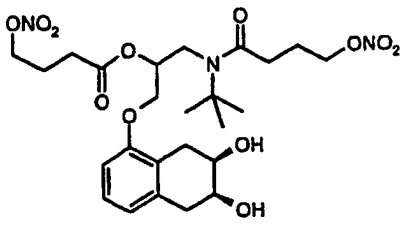
(60)



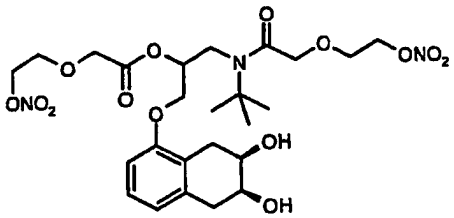
(63)



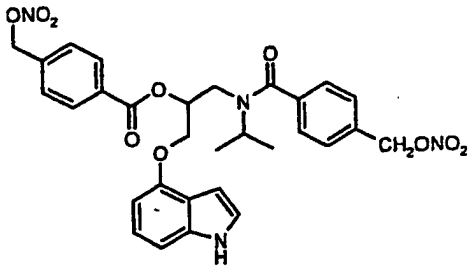
(68)



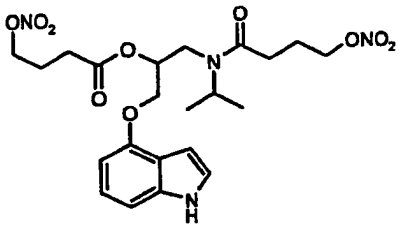
(69)



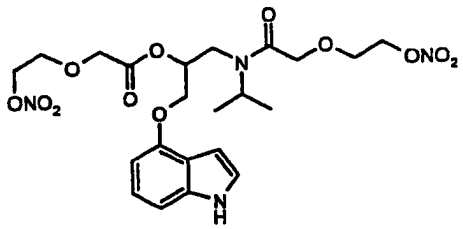
(72)



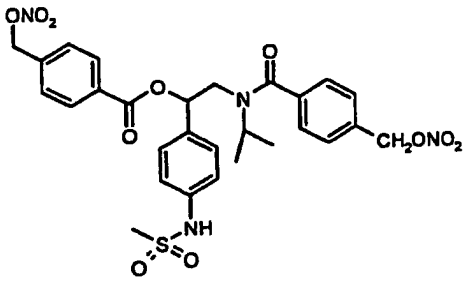
(77)



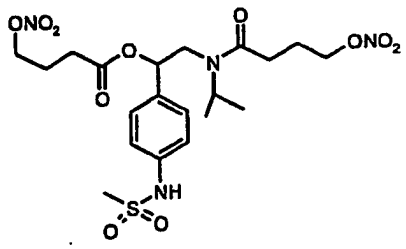
(78)



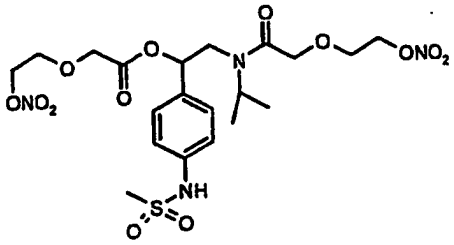
(82)



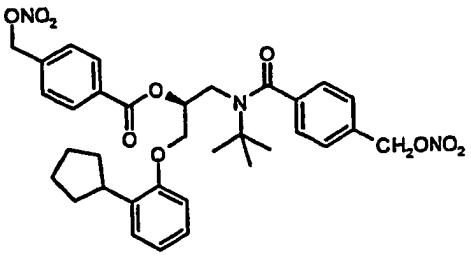
(86)



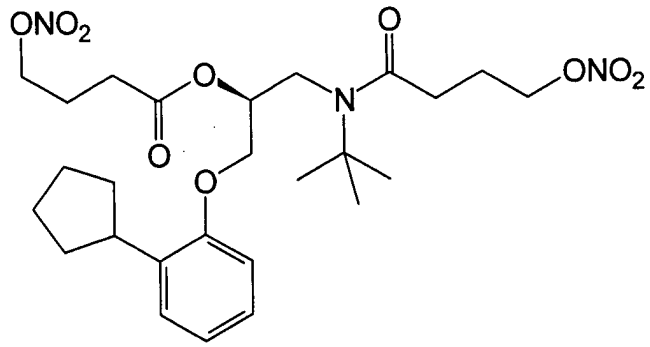
(87)



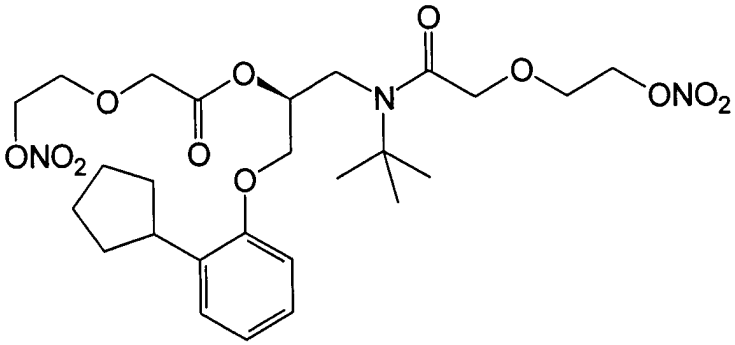
(91)



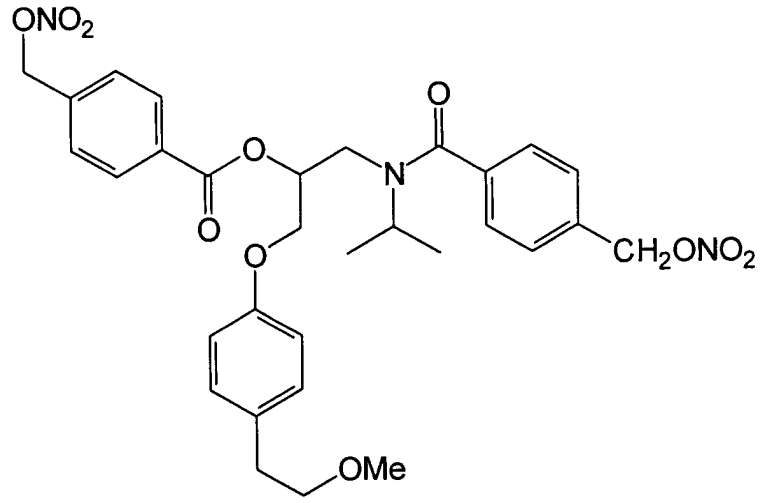
(95)



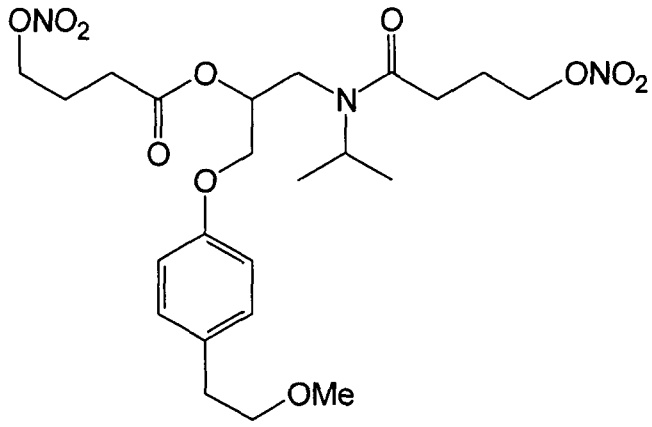
(96)



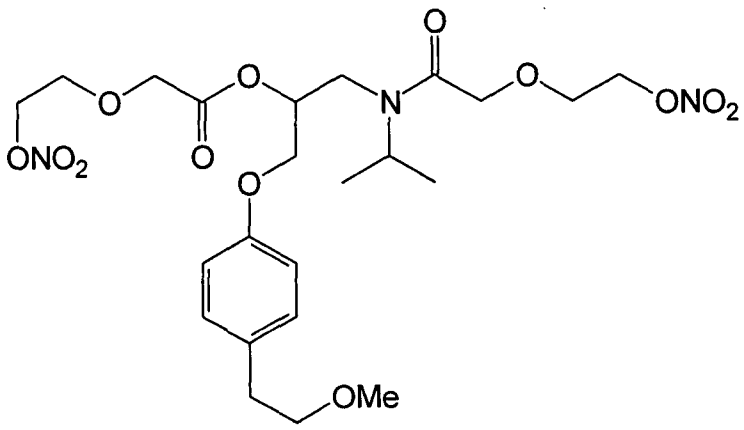
(99)



(103)

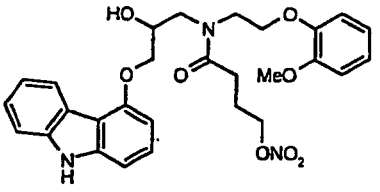


(104)

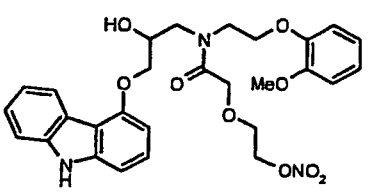


(107)

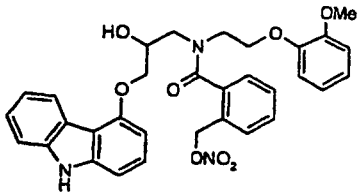
86. Verbindungen und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 47 bis 55, worin die Verbindungen sind:



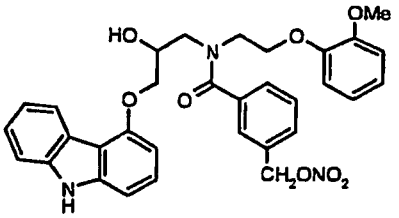
(3)



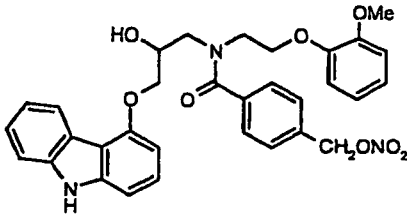
(6)



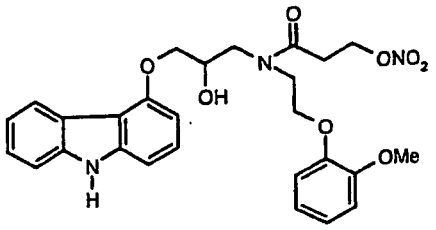
(12)



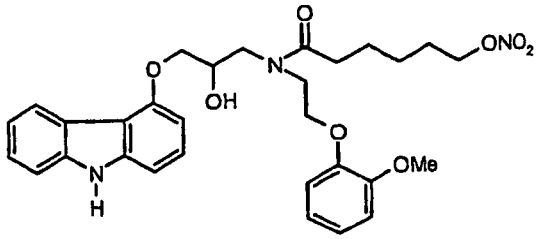
(14)



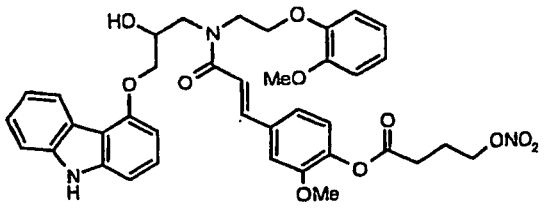
(15)



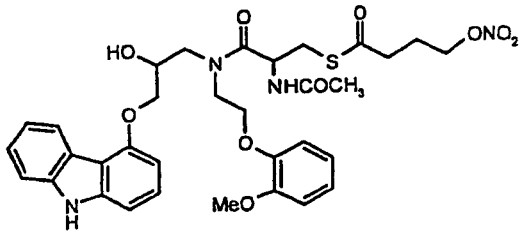
(112)



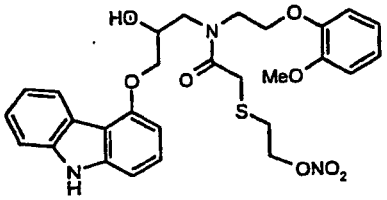
(113)



(17)

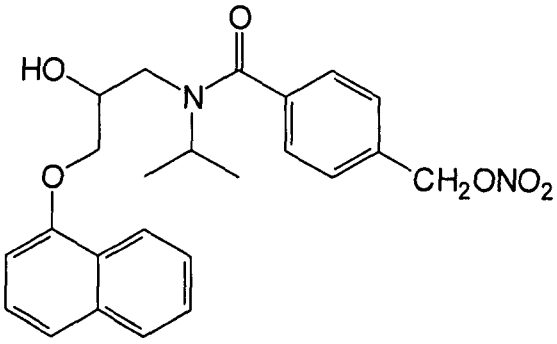


(19)

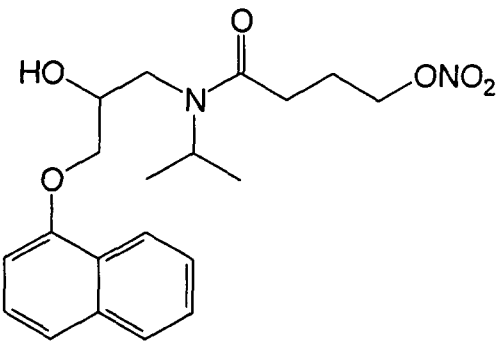


(29)

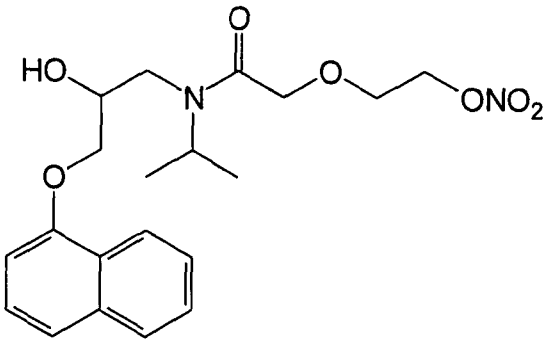
87. Verbindungen und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon gemäss irgendeinem der Ansprüche 26 bis 35, worin die Verbindungen sind:



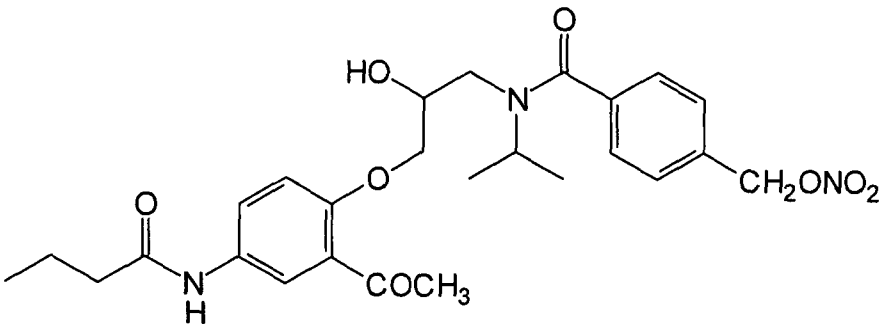
(34)



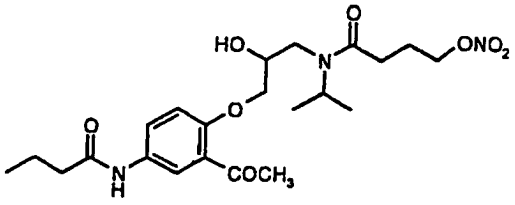
(35)



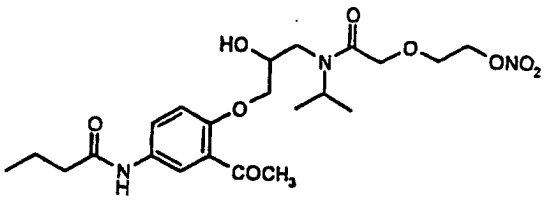
(38)



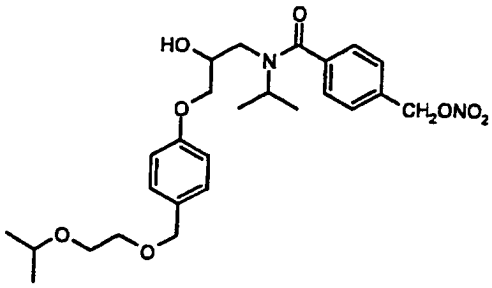
(43)



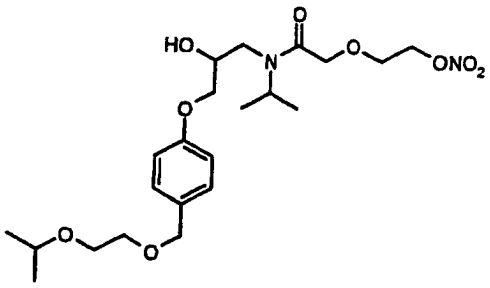
(44)



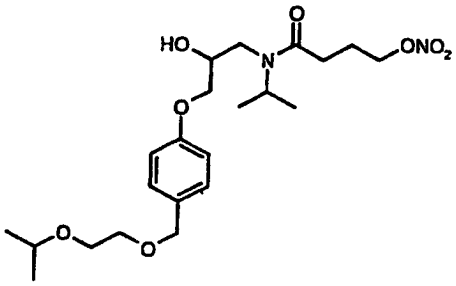
(47)



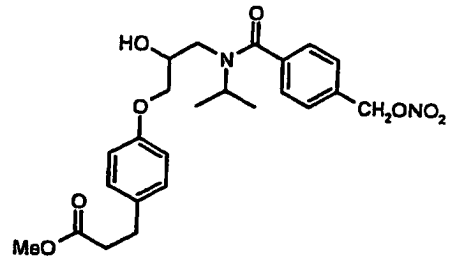
(52)



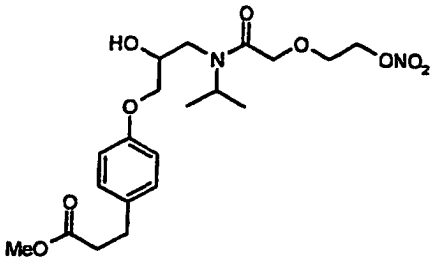
(55)



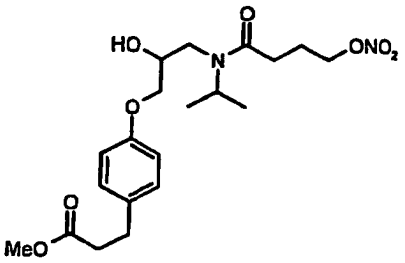
(56)



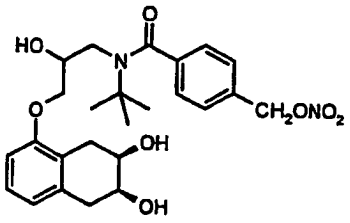
(61)



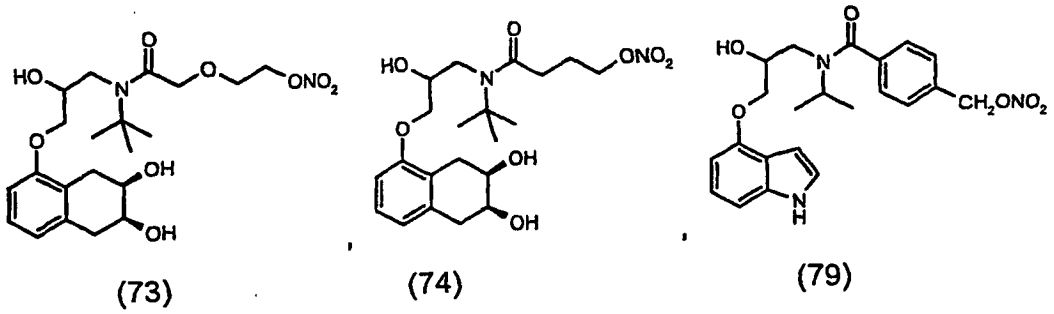
(64)



(65)



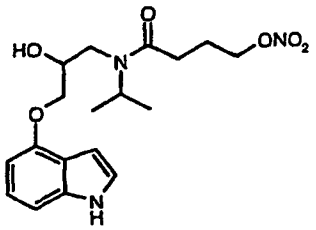
(70)



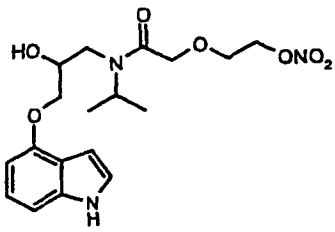
(73)

(74)

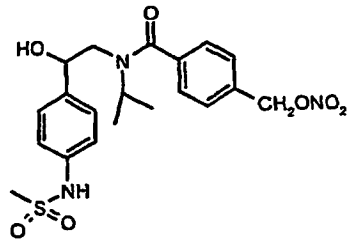
(79)



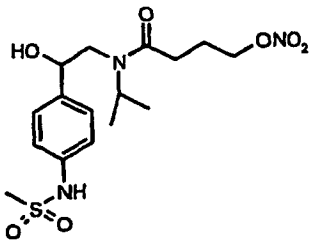
(80)



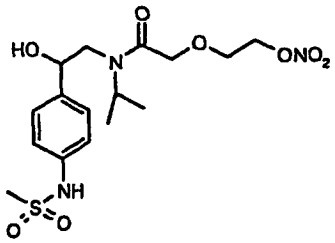
(83)



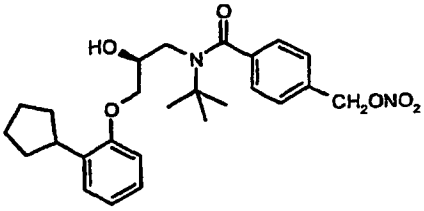
(88)



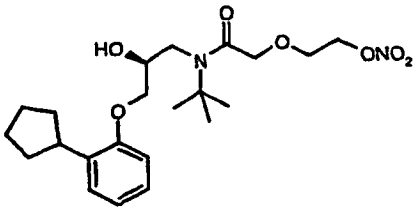
(89)



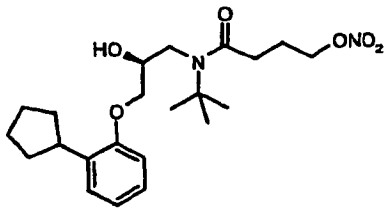
(92)



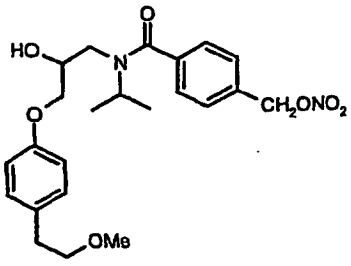
(97)



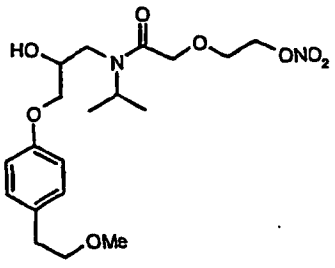
(100)



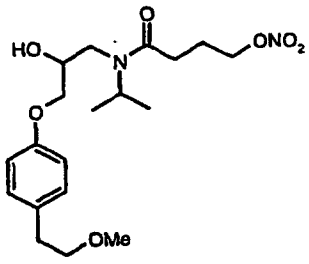
(101)



(105)



(108)



(109)

88. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 47, die 4-(Nitrooxymethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanoat ist.

89. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 57, die 4-(Nitrooxymethyl)benzoesäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(4-nitrooxymethyl)b

enzoyl]amino]-2-propanoat ist.

90. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 47, die 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(4-nitrooxymethyl)benzoyl]amino]-2-propanol ist.

91. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 47, die 6-(Nitrooxy)hexansäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanol-hydrochlorid ist.

92. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 47, die 6-(Nitrooxy)hexansäure-1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]-(6-nitrooxyhexanoyl)amino]-2-propanol ist.

93. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 47, die 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]-[(6-nitrooxyhexanoyl)amino]-2-propanol ist.

94. Verbindung und die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze gemäss irgendeinem der Ansprüche 36 und 47, die 1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[(2-(2-methoxyphenoxy)ethyl][(3-nitrooxypropanoyl)amino]-2-propanol ist.

95. Verbindung der Formel (I) und/oder die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 94 definiert, zur Verwendung als Medikament.

96. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) und/oder der Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 94 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Bluthochdruck, cardiovaskulären und vaskulären Erkrankungen verwendet werden kann.

97. Verwendung der Verbindung der Formel (I) und/oder der Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 94 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Glaukom und erhöhtem Augeninnendruck verwendet werden kann.

98. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel (I) und/oder die Enantiomere, Diastereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 94 definiert, und mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen