



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 33 557 T2 2005.11.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 906 108 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 33 557.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/03737

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 914 955.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 97/037665

(86) PCT-Anmeldetag: 19.03.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 16.10.1997

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 07.04.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 15.06.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.11.2005

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/66

A61K 31/50, A61K 31/505, A61K 31/415,
A61K 31/34, A61K 31/44, A61K 31/443,
A61P 9/00

(30) Unionspriorität:

14882 P 04.04.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(72) Erfinder:

LYNCH, J., Joseph, Lansdale, US; SHEN,
You-Tang, Lansdale, US

(74) Vertreter:

Wächtershäuser, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 80333 München

(54) Bezeichnung: ENDOTHELIN-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON HERZVERSEGGEN

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 eingelebt, 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**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Prophylaxe und/oder Therapie von kongestivem Herzversagen mit Verbindungen, die Endothelin-Antagonisten sind.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Endothelin ist ein 21-Aminosäure-Peptid, das von Endothelzellen erzeugt wird. Das Peptid wird nicht nur von vaskulären Endothelzellen, sondern auch von trachealen Epithelzellen oder Nierenzellen abgeschieden. Endothelin (ET-1) besitzt eine starke vasokonstriktorische Wirkung. Die vasokonstriktorische Wirkung wird durch Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor auf den vaskulären glatten Muskelgewebszellen verursacht.¹⁻³

[0003] Endothelin-1 (ET-1) ist eines der drei vor kurzem identifizierten potenteren vasokonstriktorischen Peptide, die auch Endothelin-2 (ET-2) und Endothelin-3 (ET-3) umfassen, deren Sequenzen sich von ET-1 durch zwei bzw. sechs Aminosäuren unterscheiden.⁴

[0004] Erhöhte Endothelin-Spiegel werden im Blut von Patienten mit essentieller Hypertonie, akutem Herzinfarkt, pulmonaler Hypertonie, Raynaud-Krankheit oder Artherosklerose oder in Waschflüssigkeiten der Atemwege von Patienten mit Asthma im Vergleich zu normalen Spiegeln gefunden.⁵⁻⁸

[0005] Ein experimentelles Modell eines zerebralen Vasospasmus und ein zweites Modell von akutem Nierenversagen haben zu der Schlussfolgerung geführt, dass Endothelin einer der Mediatoren ist, die einen zerebralen Vasospasmus nach subarachnoider Blutung und Nierenversagen verursachen.⁹⁻¹⁰

[0006] Es wurde gefunden, dass Endothelin die Freisetzung vieler physiologischer Substanzen steuert, wie z. B. von Renin, atrialem natriuretischem Peptid, Endothelium-derived relaxing factor (EDRF), Thromboxan A₂,¹⁴ Prostacyclin, Norepinephrin, Angiotensin II und Substanz P.¹¹⁻¹⁶ Außerdem verursacht Endothelin die Kontraktion des glatten Muskelgewebes des Gastrointestinaltrakts und des glatten Uterus-Muskelgewebes.¹⁷⁻¹⁹ Es wurde auch gezeigt, dass Endothelin das Wachstum von vaskulären glatten Ratten-Muskelgewebszellen fördert, was auf eine mögliche Relevanz bei arterieller Hypertrophie schließen lässt.²⁰

[0007] Endothelin-Rezeptoren sind in hoher Konzentration in den peripheren Geweben und auch im Zentralnervensystem vorhanden, und eine zerebrale Verabreichung von Endothelin induzierte Verhaltensveränderungen bei Tieren, was darauf schließen lässt, dass Endothelin eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Nervenfunktionen spielen könnte.²¹

[0008] Endotoxin fördert die Freisetzung von Endothelin. Dies weist darauf hin, dass Endothelin ein wichtiger Mediator für Endotoxin-induzierte Krankheiten ist.²²⁻²³

[0009] Eine Untersuchung hat gezeigt, dass zu Nierenzellkulturen zugegebenes Cyclosporin die Endothelin-Abscheidung erhöht.²⁴ Eine weitere Untersuchung hat gezeigt, dass die Verabreichung von Cyclosporin an Ratten zu einem Absinken der glomerulären Filtrationsrate und zu einem Ansteigen des Blutdrucks führte, verbunden mit einem bemerkenswerten Anstieg des zirkulierenden Endothelin-Spiegels. Dieses Cyclosporin-induzierte Nierenversagen kann durch die Verabreichung eines Anti-Endothelin-Antikörpers unterdrückt werden.²⁵ Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass Endothelin eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese von Cyclosporin-induziertem Nierenversagen spielt.

[0010] Eine kürzliche Untersuchung bei Patienten mit kongestivem Herzversagen zeigte eine gute Korrelation zwischen erhöhten Endothelin-Spiegeln im Plasma und der Schwere der Erkrankung.²⁶

[0011] Endothelin ist eine endogene Substanz, die direkt oder indirekt (über die kontrollierte Freisetzung verschiedener anderer endogener Substanzen) eine anhaltende Kontraktion des vaskulären oder nicht-vaskulären glatten Muskelgewebes induziert. Es wird angenommen, dass eine übermäßige Bildung oder übermäßige Ausscheidung einer der Faktoren ist, die verantwortlich sind für Hypertonie, Raynaud-Krankheit, Bronchialasthma, akutes Nierenversagen, Herzinfarkt, pulmonaler Hypertonie, Angina pectoris, Arteriosklerose, zerebralem Vasospasmus und Hirninfarkt. Siehe A. M. Doherty, Endothelin: A New Challenge, J. Med. Chem., 35, 1493-1508 (1992).

[0012] Es wird angenommen, dass Substanzen, die die Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor spezifisch inhibieren, die physiologischen Wirkungen von Endothelin blockieren und zur Behandlung von Patienten mit Endothelin verbundenen Erkrankungen nützlich sind.

[0013] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als nicht-peptidische Endothelin-Antagonisten brauchbar. Unter den veröffentlichten Patentanmeldungen, die lineare und cyclische peptidische Verbindungen als Endothelin-Antagonisten beschreiben, sind die folgenden: Fujisawa in der europäischen Patentanmeldung EP-457 195 und Patent Cooperation Treaty (PCT)-Internationale Anmeldung Nr. WO 93/10144, Banyu in EP-436 189 und 460 679, Immunopharmaceutics Inc. in WO 93/225580, Warner Lambert Co. WO 92/20706 und Takeda Chemical Ind. in EP-528 312, EP-543 425, EP-547 317 und WO 91/13089.

[0014] Fujisawa beschrieb auch zwei nicht-peptidische Endothelin-Antagonisten: Anthrachinon-Derivate, hergestellt durch ein Fermentationsverfahren unter Verwendung von *Streptomyces* sp. Nr. 89009, in EP-405 421, und US-Patent Nr. 5 187 195; und ein 4-Phenoxyphenol-Derivat, hergestellt durch ein Fermentationsverfahren unter Verwendung von *Penicillium citreonigrum* F-12880, in der UK-Patentanmeldung GB 2259450. Shionogi and Co. hat auch nicht-peptidische Endothelin-antagonistisch wirkende Triterpenverbindungen, die durch ein Fermentationsverfahren unter Verwendung von *Myrica cerifera* hergestellt wurden, in WO 92/12991 beschrieben.

[0015] Unter den nicht-peptidischen Endothelin-antagonistisch wirkenden Verbindungen, die in der Patentliteratur bekannt sind, sind: 1) eine Reihe substituierter (1,4-Chinolinoxy)methylbiphenylcarbonsäuren, beschrieben von Roussel-Uclaf in EP-498 723; 2) eine Reihe von N-(4-Pyrimidinyl)benzolsulfonamiden mit verschiedenen Substitutionsmustern von Hoffmann-La Roche, veröffentlicht in EP-510 526, EP-526 708 und EP-601 386; 3) eine Reihe von Naphthalinsulfonamiden und Benzolsulfonamiden, beschrieben von E. R. Squibb & Sons in EP-558 258 bzw. EP-569 193; 4) eine Reihe von Verbindungen, repräsentiert durch 3-(3-Indolylmethyl)-1,4-diaza-2,5-dioxobicyclo[4.3.0]nonan-9-carbonsäure von ImmunoPharmaceutics Inc. in WO 93/23404; 5) eine Reihe kondensierter [1,2,4]Thiadiazole, die mit einem Iminosulfonyl-Substituent substituiert sind, von Takeda Chemical Ind. in EP-562 599; und 6) eine Reihe von Indan- und Inden-Derivaten von SmithKline Beecham Corp., beschrieben in WO 93/08779; und eine Reihe verwandter Phenylalkyl-Derivate von SmithKline Beecham, beschrieben in WO 94/02474.

LITERATURANGABEN

- 1 Nature, 332, 411–415 (1988)
- 2 FEBS Letters, 231, 440–444 (1988)
- 3 Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868–875 (1988)
- 4 TiPS, 13, 103–108, März 1992
- 5 Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989)
- 6 J. Vascular Medicine Biology, 2, 207 (1990)
- 7 J. Am. Med. Association, 264, 2868 (1990)
- 8 The Lancet, ii, 207 (1990), und The Lancet, ii, 747–748 (1989)
- 9 Japan. Soc. Cereb. Blood Flow & Metabol., 1, 73 (1989)
- 10 J. Clin. Invest., 83, 1762–1767 (1989)
- 11 Biochem. Biophys. Res. Comm., 157, 1164–1168 (1988)
- 12 Biochem. Biophys. Res. Comm., 155, 167–172 (1989)
- 13 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 9797–9800 (1989)
- 14 J. Cardiovasc. Pharmacol., 13, 589–592 (1989)
- 15 Japan. J. Hypertension, 12, 76 (1989)
- 16 Neuroscience Letters, 102, 179–184 (1989)
- 17 FEBS Letters, 247, 337–340 (1989)
- 18 Eur. J. Pharmacol., 154, 227–228 (1988)
- 19 Biochem. Biophys. Res. Commun., 159, 317–323 (1989)
- 20 Atherosclerosis, 78, 225–228 (1989)
- 21 Neuroscience Letters, 97, 276–279 (1989)
- 22 Biochem. Biophys. Res. Commun., 161, 1220–1227 (1989)
- 23 Acta. Physiol. Scand., 137, 317–218 (1989)
- 24 Eur. J. Pharmacol., 180, 191–192 (1990)
- 25 Kidney Int., 37, 1487–1491 (1990)
- 26 Mayo Clinic Proc, 67, 719–724 (1992)

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft die Prophylaxe und/oder Therapie von kongestivem Herzversagen und ventrikulären Dysfunktion mit Endothelin-Antagonisten.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

Fig. 1

[0017] Messungen von LV dP/dt, mittlerem linken Vorhofdruck, mittlerem arteriellen Druck und Herzfrequenz bei den gleichen bei Bewusstsein befindlichen Schweinen vor und nach der Ausbildung eines Herzversagens und 60 Minuten nach Injektion von Verbindung 1 (0,5 mg/kg, i. v.) während des Zustandes des Herzversagens. Die Daten sind mittlere \pm SE, und die Zahl der untersuchten Tiere ist in Klammern angegeben.

Fig. 2

[0018] Messungen von Herzindex, Schlagvolumen, gesamtem peripherem Widerstand und LV-Geschwindigkeit von peripherer Faserverkürzung (circumferential fibre shortening (Vcf)), durchgeführt bei den gleichen bei Bewusstsein befindlichen Schweinen vor und nach der Ausbildung eines Herzversagens und 60 Minuten nach Injektion von Verbindung 1 (0,5 mg/kg, i. v.) während des Zustandes des Herzversagens. Die Daten sind mittlere \pm SE, und die Zahl der untersuchten Tiere ist in Klammern angegeben.

Fig. 3

[0019] Wirkung der Verbindung 1 (0,5 mg/kg, i. v.) auf den mittleren arteriellen Druck, den mittleren linken Vorhofdruck, den Herzindex und den gesamten peripheren Widerstand in bei Bewusstsein befindlichen Schweinen nach der Ausbildung eines Herzversagens. Die Werte sind ausgedrückt als %-Veränderungen von den Grundlinien-Werten, mit Ausnahme des mittleren linken Vorhofdrucks, der die Veränderung vom Basiswert in mmHg angibt. Die Daten sind mittlere \pm SE, und die Zahl der untersuchten Tiere ist in Klammern angegeben.

Fig. 4

[0020] Wirkung der Verbindung 1 (0,5 mg/kg, i. v.) auf LV dP/dt, LV-Geschwindigkeit von peripherer Faserverkürzung (circumferential fibre shortening (Vcf)), LV-fraktionelle Verkürzung und Herzfrequenz in bei Bewusstsein befindlichen Schweinen nach der Ausbildung eines Herzversagens. Die Werte sind angegeben als -Veränderungen von den Grundlinien-Werten. Die Daten sind mittlere \pm SE, und die Zahl der untersuchten Tiere ist in Klammern angegeben.

Fig. 5

[0021] Wirkung der Verbindung (0,5 mg/kg, i. v.) und der Verbindung 2 (1 mg/kg und 4 mg/kg, i. v.) auf den gesamten peripheren Widerstand in bei Bewusstsein befindlichen Schweinen nach Ausbildung von Herzversagen. Die Werte sind angegeben als %-Veränderungen von den Grundlinien-Werten. Die Daten sind mittlere \pm SE, und die Zahl der untersuchten Tiere ist in Klammern angegeben.

Fig. 6

[0022] Vergleich von mittlerem arteriellem Druck (MAP), LV dP/dt, Herzzeitvolumen (CO) und gesamtem peripherem Widerstands(TPR)-Reaktionen 60 Minuten nach Injektion von Verbindung 1 (0,5 mg/kg, i. v.) oder Verbindung 2 (1 mg/kg und 4 mg/kg, i. v.) von bei Bewusstsein befindlichen Schweinen nach Ausbildung von Herzversagen. Die Werte sind ausgedrückt als %-Veränderungen von den Grundlinien-Werten. Die Daten sind mittlere \pm SE, und die Zahl der untersuchten Tiere ist in Klammern angegeben.

Fig. 7

[0023] Wirkungen von Endothelin-1 (ET-1, 0,1 bis 0,5 μ g/kg, i. v.) auf den mittleren arteriellen Druck, mittleren linken Vorhofdruck, den gesamten peripheren Widerstand und die Herzfrequenz in bei Bewusstsein befindlichen Schweinen nach Ausbildung von Herzversagen mit und ohne Verbindung 1 (0,5 mg/kg, i. v.). Die Werte sind angegeben als %-Veränderungen von den Grundlinien-Werten, mit Ausnahme des linken Vorhofdrucks, der die Veränderung vom Grundlinien-Wert in mmHg angibt. Die Daten sind mittlere \pm SE, und die Zahl der un-

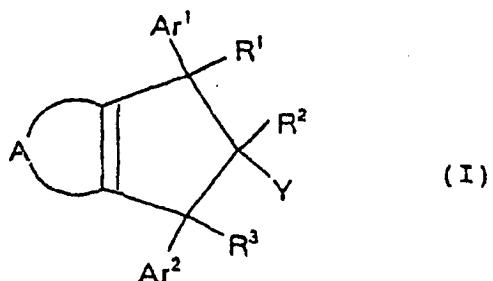
tersuchten Tiere ist in Klammern angegeben.

[Fig. 8](#)

[0024] Modell eines chronischen instrumentierten Herzversagens.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0025] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herzversagen und ventrikulärer Dysfunktion in Warmblütern, das eine therapeutische wirksame Menge eines Endothelin-Antagonisten der Formel enthält:



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, worin bedeuten: jeder der Reste Ar¹ und Ar² ist unabhängig von einander eine Phenylgruppe, eine Thienylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine Indolylgruppe, eine Benzofuranylgruppe oder eine Dihydrobenzofuranylgruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatome) am aromatischen Ring durch 1 bis 4 Gruppen ersetzt sein kann (können), ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer Carboxylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe, einer Carbamoylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-Gruppe, einer Methylendioxygruppe, einer C₂-C₆-Alkoxygruppe, einer C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, einer C₂-C₆-Alkylgruppe, einer C₂-C₆-Alkenylgruppe und einer C₂-C₆-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass die C₁-C₆-Alkoxygruppe, C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, C₁-C₆-Alkylgruppe, C₂-C₆-Alkenylgruppe und C₂-C₆-Alkinylgruppe durch 1 bis 3 Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Phenylgruppe, einer Pyridylgruppe, einer Imidazolylgruppe, einer Hydroxylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer Aminogruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-Alkylaminogruppe, einer Hydroxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Acyl oxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe, einer Carbamoylgruppe, einer C₁-C₆-Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-aminocarbonylgruppe, einer Carboxylgruppe, SO₃H, PO₃H₂, einer Tetrazol-5-yl-Gruppe, einer 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-Gruppe und einer 5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe (mit der Maßgabe, dass, wenn eine Hydroxylgruppe und eine Carboxylgruppe als Substituenten ausgewählt sind, sie zusammen einen Lacton-Ring bilden können)); jeder der Reste R¹, R² und R³ unabhängig von einander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet, oder R¹ und R² oder R² und R³ zusammen eine Einfachbindung bilden;

Y -CO-R⁴ (worin R⁴ eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, eine C₁-C₆-Alkylsulfonylaminogruppe oder eine Arylsulfonylaminogruppe oder Aryl-C₁-C₆-alkylsulfonylaminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatome) am Aryl-Ring durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe ersetzt sein können, ist), SO₃H, PO₃H₂, eine Tetrazol-5-yl-Gruppe, eine 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-Gruppe oder eine 5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe ist; und

A eine Gruppe ist, die zusammen mit der benachbarten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom und einem Schwefelatom bildet (mit der Maßgabe, dass gegebenenfalls 1 oder 2 Wasserstoffatome am heteroaromatischen Ring durch eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine C₁-C₆-Alkylthiogruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die am Alkyl-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkylaminogruppe, die am Alkyl- oder Alkylen-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die am Alkyl- oder Alkylen-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine N-(C₁-C₆-alkyl)-N-(C₃-C₈-cycloalkyl)aminogruppe, die am Alkyl- oder Alkylen-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine N-(C₁-C₆-alkyl)-N-(aroyl)aminogruppe, die am Alkyl-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine cyclische C₄-C₇-Iminogruppe, die an der Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine Carboxylgruppe, eine C₁-C₆-Alk-

oxycarbonylgruppe, eine Formylgruppe, eine C₂-C₆-Alkanoylgruppe, eine Aroylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe, C₃-C₈-Cycloalkylgruppe, eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylgruppe, eine C₂-C₆-Alkenylgruppe oder C₂-C₆-Alkinylgruppe, die durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe und einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und, wenn der heteroaromatische Ring ein oder mehrere Stickstoffatome aufweist, das (die) Stickstoffatom(e) unter Bildung einer N-Oxid-Gruppe oxidiert sein können, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0026] Die Erfindung wird nun detaillierter unter Bezugnahme auf spezifische Beispiele für die verschiedenen in Formel (I) verwendeten Symbole beschrieben.

[0027] Jeder der Reste Ar¹ und Ar² ist unabhängig von einander eine Phenylgruppe, eine Thienylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine Indolylgruppe, eine Benzofuranylgruppe oder eine Dihydrobenzofuranylgruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) am aromatischen Ring durch 1 bis 4 Gruppen ersetzt sein kann (können), ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer Carboxylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe, einer Carbamoylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-Gruppe, einer Methylendioxygruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, einer C₁-C₆-Alkylgruppe, einer C₂-C₆-Alkenylgruppe und einer C₂-C₆-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass die C₁-C₆-Alkoxygruppe, C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, C₁-C₆-Alkylgruppe, C₂-C₆-Alkenylgruppe und C₂-C₆-Alkinylgruppe durch 1 bis 3 Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Phenylgruppe, einer Pyridylgruppe, einer Imidazolylgruppe, einer Hydroxylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer Aminogruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, einer Hydroxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Acyloxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxy-carbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe, einer Carbamoylgruppe, einer C₁-C₆-Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-aminocarbonylgruppe, einer Carboxylgruppe, SO₃H, PO₃H₂, einer Tetrazol-5-yl-Gruppe, einer 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-Gruppe und einer 5-Oxo-4H-1,2,4-oxo-diazol-3-yl-Gruppe (mit der Maßgabe, dass, wenn eine Hydroxylgruppe und eine Carboxylgruppe als Substituenten ausgewählt sind, sie zusammen einen Lacton-Ring bilden können)).

[0028] Das Halogenatom bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom.

[0029] Die C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe bedeutet eine Alkoxy carbonylgruppe mit einer linearen oder verzweigten C₁-C₆-Alkoxygruppe, wie z. B. eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butyloxycarbonyl-, Isobutyloxycarbonyl-, tert-Butyloxycarbonyl-, Pentyloxycarbonyl-, Isopentyloxycarbonyl- oder Hexyloxycarbonylgruppe.

[0030] Die Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe bedeutet eine Alkylaminocarbonylgruppe mit 1 oder 2 linearen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylgruppen am Stickstoffatom, wie z. B. eine Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Butylaminocarbonyl-, Isobutylaminocarbonyl-, tert-Butylaminocarbonyl-, Pentylamino carbonyl-, Isopentylaminocarbonyl-, Hexylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonylgruppe-, Ethylmethylaminocarbonyl-, Diethylamino carbonyl-, Isopropylmethylaminocarbonyl-, Dipropylaminocarbonyl-, Ethylisopropylaminocarbonyl-, Diisopropylaminocarbonyl-, Dibutylaminocarbonyl-, Diisobutylaminocarbonyl-, Di-tert-Butylaminocarbonyl-, Dipentylaminocarbonyl-, Ethylpentylaminocarbonyl-, Diisopentylaminocarbonyl- oder Ethylhexylaminocarbonylgruppe.

[0031] Die C₁-C₆-Alkoxygruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. einen Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy, Isoproxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, sec-Butoxy-, tert-Butoxy-, Pentyloxy- oder Hexyloxygruppe.

[0032] Die C₂-C₆-Alkenyloxygruppe bedeutet eine Alkenyloxygruppe mit einer linearen oder verzweigten C₂-C₆-Alkenylgruppe, wie z. B. eine Vinyloxy-, Allyloxy-, 1-Propenyloxy-, Isopropenyloxy-, 2-Butenyloxy-, 3-Butenyloxy-, 2-Pentenyloxy-, 3-Methyl-3-Butenyloxy- oder 2-Hexenyloxygruppe.

[0033] Die Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe bedeutet eine Alkylaminogruppe mit 1 oder 2 linearen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylgruppen am Stickstoffatom, wie z. B. eine Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Butylamino-, Isobutylamino-, tert-Butylamino-, Pentylamino-, Isopentylamino-, Hexylamino-, Dimethylamino-, Ethylmethylamino-, Diethylamino-, Dipropylamino-, Propylmethylamino-, Ethylpropylamino-, Diisopropylamino-, Diisobutylamino-, ethylisobutylamino-, Di-tert-butylamino-, Dipentylamino-, Diisopentylamino-

no-, Isopentylmethylamino- oder Dihexylaminogruppe.

[0034] Die C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, tert-Pentyl-, 1-Methylbutyl-, 2-Methylbutyl-, 1,2-Dimethylpropyl-, 1-Ethylpropyl-, Hexyl-, Isohexyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 1,1,2-Trimethylpropyl-, 1,2,2,-Trimethylpropyl-, 1-Ethyl-2-methylpropyl- oder 1-Ethyl-1-methylpropylgruppe.

[0035] Die C₂-C₆-Alkenylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Vinyl-, Allyl, 2-Propenyl-, Isopropenyl-, 3-Butenyl-, 2-Butenyl-, 1-Butenyl-, 1-Methyl-2-propenyl-, 1-Methyl-1-propenyl-, 1-Ethyl-1-ethenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 2-Methyl-1-propenyl- oder 4-Pentenylgruppe.

[0036] Die C₂-C₆-Alkinylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkinylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl-, 1-Butinyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, 1-Methyl-2-propinyl- oder 1-Pentinylgruppe.

[0037] Die Hydroxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Hydroxyalkylcarbonylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Hydroxymethylcarbonyl-, 1-Hydroxyethylcarbonyl-, 1-Hydroxypropylcarbonyl-, 1-Hydroxybutylcarbonyl-, 1-Hydroxypentylcarbonyl-, 1-Hydroxyhexylcarbonyl-, 2-Hydroxyheptylcarbonyl-, 3-Hydroxypropylcarbonyl-, 2-Hydroxybutylcarbonyl-, 4-Hydroxypentyl- carbonyl-, 3-Hydroxyhexylcarbonyl- oder 2-Hydroxy-2-methylpropylcarbonylgruppe.

[0038] Die C₁-C₆-Acyloxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe bedeutet eine Acyloxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe mit einer aliphatischen oder aromatischen Acyloxygruppe, wie z. B. eine Acetyloxymethylcarbonyl-, 1-Acetyloxyethylcarbonyl-, 2-Acetyloxyethylcarbonyl-, 1-Acetyloxypropylcarbonyl-, 1-Acetyloxybutylcarbonyl-, 1-Acetyloxy-pentylcarbonyl-, 1-Acetyloxyhexylcarbonyl-, 2-Acetyloxypropylcarbonyl-, Propionyloxymethylcarbonyl-, 1-Propionyloxyethylcarbonyl-, Butyloloxymethylcarbonyl-, Pentanoyloxymethylcarbonyl-, Hexanoyloxymethylcarbonyl-, Benzoyloxymethylcarbonyl-, 1-Benzoyloxyethylcarbonyl-, 2-Benzoyl- oxyethylcarbonyl-, Thienylcarbonyloxymethylcarbonyl-, Furfuryloxymethylcarbonyl-, Pyridyl- carbyloloxymethylcarbonyl- oder Imidazolylcarbonyloxymethylcarbonylgruppe.

[0039] Die Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Carboxymethoxycarbonyl-, 1-Carboxyethoxycarbonyl-, 1-Carboxypropoxycarbonyl-, 1-Carboxybutoxycarbonyl-, 2-Carboxy- ethoxycarbonyl-, 2-Carboxybutoxycarbonyl-, 2-Carboxypentoxy carbonyl-, 3-Carboxypropoxycarbonyl-, 3-Carboxybutoxycarbonyl-, 4-Carboxypentoxy carbonyl-, 3-Carboxyhexyloxycarbonyl- oder 2-Carboxy-2-methylpropoxycarbonylgruppe.

[0040] Die Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Carboxymethoxycarbonylmethoxycarbonyl-, 1-Carboxyethoxycarbonylmethoxycarbonyl-, 1-Carboxypropoxycarbonylmethoxycarbonyl-, 1-Carboxybutoxycarbonylmethoxycarbonyl-, 2-Carboxyethoxycarbonylmethoxycarbonyl-, 2-Carboxybutoxycarbonylethoxycarbonyl-, 2-Carboxypentoxy carbonylethoxycarbonyl-, 3-Carboxypropoxycarbonylethoxycarbonyl-, 3-Carboxybutoxycarbonylethoxycarbonyl-, 4-Carboxypentoxy carbonylethoxycarbonyl-, 3-Carboxyhexyloxycarbonylmethoxycarbonyl- oder 2-Carboxy-2-methylpropoxycarbonylgruppe.

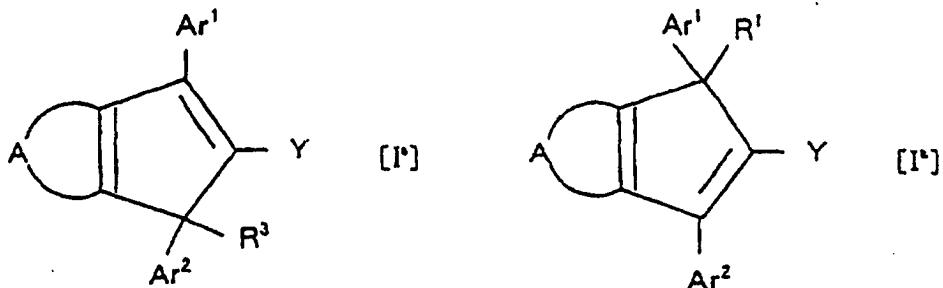
[0041] Die C₁-C₆-Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe bedeutet eine Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe mit einer linearen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylgruppe, wie z. B. eine Methylsulfonylaminocarbonyl-, Ethylsulfonylaminocarbonyl-, Propylsulfonylaminocarbonyl-, Isopropylsulfonylaminocarbonyl-, Butylsulfonylaminocarbonyl-, Isobutylsulfonylaminocarbonyl-, tert-Butylsulfonylaminocarbonyl-, Pentylsulfonylaminocarbonyl-, Isopentylsulfonylaminocarbonyl- oder Hexylsulfonylaminocarbonylgruppe. Erfindungsgemäß brauchbare bevorzugte Verbindungen sind solche, in denen Ar¹ und Ar³ unabhängig von einander eine Phenylgruppe, eine Thienylgruppe oder eine Dihydrobenzofuranylgruppe sind, worin gegebenenfalls Wasserstoffatome) am aromatischen Ring

durch 1 bis 4 Gruppen ersetzt sein kann (können), ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer Methylendioxygruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, einer C₁-C₆-Alkylgruppe, einer C₂-C₆-Alkenylgruppe und einer C₂-C₆-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass die C₁-C₆-Alkoxygruppe, C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, C₁-C₆-Alkylgruppe, C₂-C₆-Alkenylgruppe und C₂-C₆-Alkinylgruppe durch 1 bis 3 Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Phenylgruppe, einer Pyridylgruppe, einer Imidazolylgruppe, einer Hydroxylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer Aminogruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, einer Hydroxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Acyloxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe, einer Carbamoylgruppe, einer C₁-C₆-Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-aminocarbonylgruppe, einer Carboxylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-Gruppe, einer 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-Gruppe und einer 5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe (mit der Maßgabe, dass, wenn eine Hydroxylgruppe und eine Carboxylgruppe als Substituenten ausgewählt sind, sie zusammen einen Lacton-Ring bilden können));

[0042] Jeder der Reste R¹, R² und R³ ist unabhängig von einander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder R¹ und R² oder R² und R³ bilden zusammen eine Einfachbindung.

[0043] Die C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Pentyl-, Isopenetyl-, Neopentyl-, tert-Pentyl-, 1-Methylbutyl-, 2-Methylbutyl-, 1,2-Dimethylpropyl-, 1-Ethylpropyl-, Hexyl-, Isohexyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl-, 2,2,-Dimethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 1,1,2-Trimethylpropyl-, 1,2,2-Trimethylpropyl-, 1-Ethyl-2-methylpropyl- oder 1-Ethyl-1-methylpropylgruppe.

[0044] Wenn R¹ und R² oder R² und R³ zusammen eine Einfachbindung bilden, sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Verbindungen der allgemeinen Formel (I^a) oder (I^b).



worin Ar¹, Ar², A, R¹ und R³ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

[0045] Y -CO-R⁴ (worin R⁴ eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, eine C₁-C₆-Alkylsulfonylaminogruppe oder eine Arylsulfonylaminogruppe oder Aryl-C₁-C₆-alkylsulfonylaminogruppe ist, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) am Aryl-Ring durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe ersetzt sein können, ist), SO₃H, PO₃H₂, eine Tetrazol-5-yl-Gruppe, eine 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-Gruppe oder eine 5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe.

[0046] Die C₁-C₆-Alkoxygruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Methoxy- Ethoxy-, Propoxy, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, sec-Butoxy-, tert-Butoxy-Pentyloxy- oder Hexyloxygruppe.

[0047] Die Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe bedeutet eine Alkylaminogruppe mit 1 oder 2 linearen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylgruppen am Stickstoffatom, wie z. B. eine Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Butylamino-, Isobutylamino-, tert-Butylamino-, Pentylamino-, Isopentylamino-, Hexylamino-, Dimethylamino-, Ethylmethyl-amino-, Diethylamino-, Dipropylamino-, Propylmethylamino-, Ethylpropylamino-, Diisopropylamino-, Diisobutylamino-, ethylisobutylamino-, Di-tert-butylamino-, Dipentylamino-, Diisopentylamino-, Isopentylmethylamino- oder Dihexylaminogruppe.

[0048] Die C₁-C₆-Alkylsulfonylaminogruppe bedeutet eine Alkylsulfonylaminogruppe mit einer linearen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylgruppe, wie z. B. eine Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino-, Propylsulfonylamino-, Isopropylsulfonylamino-, Butylsulfonylamino-, Isobutylsulfonylamino-, tert-Butylsulfonylamino-, Pentylsul-

fonylamino-, Isopentylsulfonylamino- oder Hexylsulfonylaminogruppe.

[0049] Die Arylsulfonylaminogruppe, worin Wasserstoff(e) am Aryl-Ring gegebenenfalls durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe ersetzt sein können, bedeutet eine Arylsulfonylaminogruppe mit einem aromatischen C₆-C₁₄-Kohlenwasserstoff-Ring oder einem heteroaromatischen Ring, der 1 bis 4 Heteroatome aufweist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Sauerstoffatom, einem Stickstoffatom und einem Schwefelatom, worin gegebenenfalls Wasserstoff(e) am Aryl-Ring ersetzt sein können durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe, wie z. B. eine Phenylsulfonylamino-, Naphthylsulfonylamino-, thiensulfonylamino-, Pyridylsulfonylamino- oder Furylsulfonylamino-gruppe, oder mit diesen Gruppen, die eine C₁-C₆-Alkylgruppe am aromatischen Ring aufweisen.

[0050] Die Aryl-C₁-C₆-alkylsulfonylaminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) am Aryl-Ring ersetzt sein können durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe, bedeutet eine Arylalkylsulfonylaminogruppe, die an der Alkyl-Einheit der vorstehend definierten C₁-C₆-Alkylsulfonylaminogruppe einen aromatischen C₆-C₁₄-Kohlenwasserstoff-Ring oder einen heteroaromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Sauerstoffatom, einem Stickstoffatom und einem Schwefelatom, substituiert sein können, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) am Aryl-Ring ersetzt sein können durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe, wie z. B. eine Benzylsulfonylamino-, Phenylethylsulfonylamino-, Phenylpropylsulfonylamino-, 1-Methyl-2-phenylethylsulfonylamino-, Phenylbutylsulfonylamino-, Phenylpentylsulfonylamino-, Phenylhexylsulfonylamino-, Naphthylmethylsulfonylamino-, Naphthylethylsulfonylamino-, Naphthylpropylsulfonylamino-, Thienylmethylsulfonylamino-, Pyridylmethylsulfonylamino-, Furylmethylsulfonylamino-, Thienylethylsulfonylamino-, Pyridylethylsulfonylamino-, Furylethylsulfonylamino-, Thienylpropylsulfonylamino-, Pyridylbutylsulfonylamino-, Furylpentylsulfonylamino- oder Thienylhexylsulfonylaminogruppe, oder diesen Gruppen, die eine C₁-C₆-Alkylgruppe am aromatischen Ring aufweisen.

[0051] A ist eine Gruppe, die zusammen mit der benachbarten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom und einem Schwefelatom, bildet (mit der Maßgabe, dass gegebenenfalls 1 oder 2 Wasserstoffatome am heteroaromatischen Ring ersetzt sein können durch eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine C₁-C₆-Alkylthiogruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die an der Alkyl-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkylaminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine N-(C₁-C₆-alkyl)-N-(C₃-C₈-cycloalkyl)aminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine N-(C₁-C₆-alkyl)-N-(arylo)aminogruppe, die an der Alkyl-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine cyclische C₄-C₇-Iminogruppe, die an der Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine Carboxylgruppe, eine C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, eine Formylgruppe, eine C₂-C₆-Alkanoylgruppe, eine Aroylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe, C₃-C₈-Cycloalkylgruppe, eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylgruppe, eine C₂-C₆-Alkenylgruppe oder C₂-C₆-Alkinylgruppe, die durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe und einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und, wenn der heteroaromatische Ring ein oder mehrere Stickstoffatome aufweist, das (die) Stickstoffatom(e) unter Bildung einer N-Oxid-Gruppe oxidiert sein können.

[0052] Die C₁-C₆-Alkoxygruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, sec-Butoxy-, tert-Butoxy-, Pentyloxy- oder Hexyloxygruppe.

[0053] Die C₁-C₆-Alkylthiogruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylthiogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Methylthio-, Ethylthio-, Propylthio-, Isopropythio-, Butylthio-, Isobutylthio-, sec-Iso-butylthio-, tert-Butylthio-, Petylthio- oder Hexylthiogruppe.

[0054] Das Halogenatom bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom.

[0055] Die Mono- oder Dialkylaminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) an der Alkyl-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann (können), bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylaminogruppe, die am Stickstoffatom 1 oder 2 lineare verzweigte Alkylgruppen aufweist, die substituiert sein können durch eine Hydroxylgruppe, wie z. B. eine Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Butylamino-, Isobutylamino-, tert-Butylamino-, Petylamino-, Isopentylamino-, Hexylamino-, Dimethylamino-, Ethylmethylamino-, Diethylamino-, Dipropylamino-, Propylmethylamino-, Ethylpropylamino-, Diisopropylamino-, Di-

isobutylamino-, Ethylisobutylamino-, Di-tert-butylamino-, Dipentylamino-, Diisopentylamino-, Isopentylmethylamino- oder Dihexylaminogruppe.

[0056] Die C₃-C₈-Cycloalkylaminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann (können), bedeutet eine C₃-C₈-Cycloalkylaminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, wie z. B. eine Cyclopropylamino-, Cyclobutylamino-, Cyclopentylamino-, Cyclohexylamino-, Cyclooctylamino-, 2-Methylcyclopropylamino-, 1-Methylcyclobutylamino-, 2-Methylcyclopropylamino-, 1-Methylcyclobutylamino-, 2-Methylcyclopentylamino- oder 2,2-Dimethylcyclohexylaminogruppe.

[0057] Die C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylaminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann (können), bedeutet eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylaminogruppe mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, wie z. B. eine Cyclopropylmethylamino-, Cyclobutylmethylamino-, Cyclopentylmethylamino-, Cyclohexylmethylamino-, Cycloheptylmethylamino-, Cyclooctylmethylamino-, 1-Cyclopropylethylamino-, 2-Cyclopropylethylamino-, 3-Cyclopropylpropylamino-, 2-Cyclobutylethylamino- oder 2-Cyclopentylethylaminogruppe.

[0058] Die N-(C₁-C₆-Alkyl)-N-(C₃-C₈-cycloalkyl)aminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann (können), bedeutet N-(C₁-C₆-Alkyl)-N-(C₃-C₈-cycloalkyl)aminogruppe mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, wie z. B. eine N-Methyl-N-cyclopropylamino-, N-Methyl-N-cyclobutylamino-, N-Methyl-N-cyclopentylamino-, N-Methyl-N-cyclohexylamino-, N-Methyl-N-cyclooctylamino-, N-Ethyl-N-cyclopropylamino-, N-Butyl-N-cyclopropylamino-, N-Pentyl-N-cyclopropylamino-, N-Hexyl-N-cyclopropylamino-, N-Ethyl-N-cyclobutylamino-, N-Ethyl-N-cyclopentylamino-, N-Propyl-N-cyclobutylamino-, N-Pentyl-N-cyclopentylaminogruppe.

[0059] Die N-(C₁-C₆-Alkyl)-N-(aroyl)aminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) an der Alkyl-Einheit durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann (können), bedeutet eine N-(C₁-C₆-Alkyl)-N-(aroyl)aminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, die an der Alkyl-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, wie z. B. eine N-Methyl-N-benzoylaminogruppe, N-(1-Ethyl)-N-benzoylamino-, N-(1-Propyl)-N-benzoylamino-, N-(1-Butyl)-N-benzoylamino-, N-(1-Pentyl)-N-benzoylamino-, N-(2-Ethyl)-N-benzoylamino-, N-(2-Propyl)-N-benzoylamino-, N-(3-Butyl)-N-benzoylamino-, N-(4-Pentyl)-N-benzoylamino-, N-Methyl-N-naphthoylamino-, N-Methyl-N-thienylcarbonylamino-, N-Methyl-N-furylamino-, N-Methyl-N-pyridylamino- oder N-Methyl-N-imidazoylaminogruppe.

[0060] Die cyclische C₄-C₇-Iminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann (können), bedeutet eine cyclische Iminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, die an der Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, wie z. B. eine 1-Pyrrolidinyl-, 2-Methylpyrrolidino-, 2,5-Dimethylpyrrolidino-, Piperidino-, 2-Methylpiperidino-, 2,6-Dimethylpiperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-Methylpiperazino- oder Hexamethyleniminogruppe.

[0061] Die C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe bedeutet eine Alkoxy carbonylgruppe mit einer linearen oder verzweigten C₁-C₆-Alkoxygruppe, wie z. B. eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butyloxycarbonyl-, Isobutoxycarbonyl-, tert-Butyloxycarbonyl-, Pentyloxycarbonyl-, Isopentyloxycarbonyl- oder Hexyloxycarbonylgruppe.

[0062] Die C₂-C₆-Alkanoylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Acetyl-, Propanoyl-, Butylyl-, Isobutyl-, Isopropanoyl-, Isobutyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe.

[0063] Die Aroylgruppe bedeutet eine Aroylgruppe mit einem mono-, bi- oder tricyclischen aromatischen Kohlenwasserstoff-Ring oder einem heteroaromatischen Ring, der 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Sauerstoffatom, einem Stickstoffatom und einem Schwefelatom, aufweist, wie z. B. eine Benzoyl-, Naphthoyl-, Pyridylcarbonyl-, Thienylcarbonyl-, Furylcarbonyl-, Thiazolylcarbonyl-, Oxazolylcarbonyl, Imidazolylcarbonyl- oder Chinolylcarbonylgruppe.

[0064] Die C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, tert-Pentyl-, 1-Methylbutyl-, 2-Methylbutyl-, 1,2-Dimethylpropyl-, 1-Ethylpropyl-, Hexyl-, Isohe-

xyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 1,1,2-Trimethylpropyl-, 1,2,2-Trimethylpropyl-, 1-Ethyl-2-methylpropyl- oder 1-Ethyl-1-methylpropylgruppe.

[0065] Die C₃-C₈-Cycloalkylgruppe bedeutet eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- oder Cyclooctylgruppe.

[0066] Die C₂-C₆-Alkenylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Vinyl-, Allyl-, 2-Propenyl-, Isopropenyl-, 3-Butenyl-, 2-Butenyl-, 1-Butenyl-, 1-Methyl-2-propenyl-, 1-Methyl-1-propenyl-, 1-Ethyl-1-ethenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 2-Methyl-1-propenyl- oder 4-Pentenylgruppe.

[0067] Die C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylgruppe bedeutet eine C₁-C₆-Alkylgruppe, substituiert durch eine C₃-C₈-Cycloalkylgruppe, wie z. B. eine Cyclopropylmethyl-, 1-Cyclopropylethyl-, 2-Cyclopropylethyl-, 2-Cyclopropylpropyl-, 3-Cyclopropylpropyl-, 4-Cyclopropylbutyl-, 5-Cyclopropylpenyl-, 6-Cyclopropylhexyl-Cyclobutylmethyl-, 1-Cyclobutylethyl-, 2-Cyclobutylethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl-, Cycloheptylmethyl- oder Cyclooctylmethylgruppe.

[0068] Die C₂-C₆-Alkinylgruppe bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkinylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl-, 1-Butinyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, 1-Methyl-2-propinyl- oder 1-Pentinylgruppe.

[0069] A ist eine Gruppe, die zusammen mit der benachbarten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom und einem Schwefelatom, bildet, und Beispiele für den 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring sind ein Furan-Ring, ein Pyrrol-Ring, ein Thiophen-Ring, ein Diazol-Ring, ein Thiazol-Ring, ein Oxazol-Ring, ein Pyridin-Ring, ein Diazin-ring, ein Triazin-Ring usw. Erfindungsgemäß brauchbare bevorzugte Verbindungen sind solche, worin A eine Gruppe ist, die zusammen mit der benachbarten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einen 5- oder 6-gliedrigen Stickstoff-enthaltenden aromatischen Ring oder den entsprechenden N-Oxid-Ring bildet (mit der Maßgabe, dass gegebenenfalls 1 oder 2 Wasserstoffatome am heteroaromatischen Ring ersetzt sein können durch eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine C₁-C₆-Alkthiogruppe, eine Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die an der Alkyl-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkylaminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine N-(C₁-C₆-Alkyl)-N-(C₃-C₈-cycloalkyl)aminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine N-(C₁-C₆-Alkyl)-N-(aroyl)aminogruppe, die an der Alkyl-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine cyclische C₄-C₇-Iminogruppe, die an der Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe, C₃-C₈-Cycloalkylgruppe, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylgruppe, C₂-C₆-Alkenylgruppe oder C₂-C₆-Alkinylgruppe, die substituiert sein kann durch 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe und einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe).

[0070] Spezifische Beispiele für die in der vorliegenden Erfindung brauchbaren Endothelin-Antagonisten umfassen

6-Ethoxycarbonyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Ethoxycarbonyl-5,7-diphenylcyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5,7-diphenylcyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Ethoxycarbonyl-5,7-di(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5,7-di(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Ethoxycarbonyl-5,7-di(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5,7-di(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Ethoxycarbonyl-7-(3,4-methylendioxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,75R)-6-Carboxy-7-(3,4-methylendioxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-phenyl-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Ethoxycarbonyl-7-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-7-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-phenyl-7-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Ethoxycarbonyl-7-phenyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-phenyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(3,4-methylendioxyphenyl)-S-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,75R)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-propoxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-methyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-butyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-ethylaminomethyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin, N-
 oxid
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carbamoyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Methanesulfonylaminocarbonyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-(4-Isopropylbenzenesulfonylaminocarbonyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin
 6-Carboxy-5-hydroxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopent-1,4-dieno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-carboxy-5-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-7-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-c]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-methylaminoethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-ethoxymethyl-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-2-propylcyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-isobutyl-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Carboxy-7-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopent-1,3-dieno[1,2-b]pyridin,
 6-Carboxy-5-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-2-propylcyclopent-1,3-dieno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(4-hydroxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[4-(2-methylaminoethoxy)phenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(4-hydroxymethylphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(3-thienyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7-(4-Methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-6-(2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-(5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Tetrazol-5-yl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-5-(3,4-Methylendioxyphenyl)-6-methoxycarbonyl-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7-(2-Ethoxycarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin

no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(tetrazol-5-yl-aminocarbonylmethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7-(3,4-Methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-methansulfonylaminocarbonyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(tetrazol-5-yl-methoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno [1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-methoxycarbonylpropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-methoxycarbonylpropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7 [2-(1-carboxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[2-(2-carboxyethoxycarbonyl)Ethoxy]-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[2-(2-carboxyethoxycarbonyl)Ethoxycarbonyl]Ethoxy]-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-benryloxy-1-methoxycarbonylethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-methoxycarbonylethenyloxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7[2-(2-hydroxy-1-methoxycarbonylethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxy-2-hydroxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxyethenyloxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-hydroxymethyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-Ethoxymethyl-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7-(2-Ethylaminocarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-2-ethylaminomethyl-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-Ethylaminomethyl-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-propoxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-Ethyl-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-cyclopropyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-2-pentyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-no[1,2-b]pyridin,
 6-Carboxy-5-hydroxy-2-(3-butenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclo-pent-1,3-dieno[2,1-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-(3-butenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-no(1,2-b)pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-propylthio-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-

no[1,2-b]pyridin
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-piperidino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-
 no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-Butyl-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno(1,2-b)pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)(-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyph-
 enyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethylamino-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,7RS)-6-Ethoxycarbonyl-7-(2-carboxymethylamino-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyc-
 lopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-pyridyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3-fluorophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7-(4-fluorophenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(2-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7[2-(5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy)-4-methoxyphenyl]-6-carboxy-5-(3,4-methylend-
 ioxyphe-phenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Carboxy-5-hydroxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-meethoxyphenyl)cyclopent-1,3-dieno[2,1-d]pyrimidin,
 6-Carboxy-5-hydroxy-2-butyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-meethoxyphenyl)cyclo-
 pent-1,3-dieno[2,1-d]pyrimidin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxypentyloxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[(E)-2-carboxyethenyl]-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7[2-(2-methoxycarbonylethyl)-4-methoxyphenyl]cyc-
 lo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-
 no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7[2-(2-methoxycarbonylpropyl)-4-methoxyphe-
 nyl]cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-
 no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7[2-(2-carboxy-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3-methoxyphenyl)-cyclopente-
 no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7[2-(1,2-dihydroxy-2-methoxycarbonylethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendi-
 oxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-1,2-dihydroxyethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylen-dioxyphen-
 yl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(3-hydroxy-1-propinyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[(Z)-(3-hydroxy-1-propenyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylen-dioxyphe-
 nyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[(E)-3-hydroxy-1-propenyl)]-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphe-
 nyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-carboxy-7[2-(3-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-
 no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-[2-(1,2-dihydroxyethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1,3-dihydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2,3-dihydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7[2-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclo-
 penteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxy-2-hydroxyethoxy)-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylen

dioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(2-Ethoxycarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-(N-propyl-N-methylamino)-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(N-propyl-N-methylamino)-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylamino-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-5-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-2-methylamino-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Amino-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2[(N-benzoyl)-3-hydroxypropylamino]-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(3-hydroxypropylamino)-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(2-hydroxyethylamino)-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-carboxy-5-(3-propoxy-5-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)-5-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-5-(4-Indolyl)-6-carboxy-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(5-Indolyl)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(4-Ethoxyphe nyl)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)- cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7 [2-(4-Imidazolylmethoxy)-4-methoxyphenyl)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7[2-(2-Oxo-4,5-dihydronfuryloxy)-4-methoxyphenyl]-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxy-3-hydroxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(Acetoxymethylcarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isopropylamino-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopent-1,2-dieno[1,2-b]pyridin,
6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopent-1,2-dieno[2,1-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2,7-dimethyl-5-(3,4-methylendioxophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-pyrrolidino-5-(3,4-methylendioxophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-5-(3,4-methylendioxophenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-2-(N-methyl-3-hydroxypropylamino)-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-cyclopropylamino-5-(3,4-methylendioxophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-(N-methylisopropylamino)-5-(3,4-methylendioxophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-(N-methylcyclopropylamino)-5-(3,4-methylendioxophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethylamino-6-carboxy-7[2-(2-carboxyethyl-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxophenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxophenyl)

nyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7[2-(3-methoxypropyl)-4-methoxyphenyl]cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7[2-(2-Acetoxyethylcarbonylethyl)-4-methoxyphenyl]-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-hydroxymethylcarbonylethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(3-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(3-carboxy-2-propylmethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-isopropylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethylamino-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isobutylamino-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-cyclopentylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)Propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)isopropylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)ethylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-2-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-2-(N,N-diethylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(ethyl)propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-(N,N-diethylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(ethyl)propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-(4-Hydroxybutylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-6-methoxycarbonyl-7[2-(2-methoxy carbonylpropyl)-4-methoxyphenyl]cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isobutyl-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Butyl-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-cyclopentyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methylisopropylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(ethyl)isopropylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-6-methoxycarbonylcyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)ethylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-sec-Butylamino-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,

henyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(3-carboxy-2-methylpropyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-tert-Butoxycarbonyl-7[2-(2-methoxycarbonyl-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-(1-Ethylpropylamino)-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-tert-butylamino-propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]-2-isopropylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-cyclohexylamino-propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0071] Bevorzugt sind (5RS,6SR,7SR)-2-Butyl-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin und isomere reine Verbindungen davon.

[0072] Besonders bevorzugt sind sehr wirksame Endothelin-Antagonisten-Isomere, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (SR,6S,7S)-2-Butyl-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5R,6S,7S)-2-Butyl-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5S,6R,7R)-2-Butyl-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5S,6R,7R)-2-Butyl-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5R,6S,7S)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5R,6S,7S)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5S,6R,7R)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin und
 (5S,6R,7R)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin.

[0073] Die vorstehend beschriebenen Verbindungen bilden mit verschiedenen anorganischen und organischen Säuren und Basen Salze, und diese Salze fallen ebenfalls in den erfindungsgemäßen Rahmen. Solche Salze umfassen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie z. B. Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie z. B. Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen, z. B. Dicyclohexylaminsalze, N-Methyl-D-glucamin-Salze, Salze mit Aminosäuren, wie z. B. Arginin, Lysin und dergleichen. Salze mit organischen und anorganischen Säuren können ebenfalls hergestellt werden, z. B. mit HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Camphersulfonsäure.

[0074] Die vorstehend beschriebenen Verbindungen werden beschrieben in WO95/05374, deren Beschreibung durch Bezugnahme darauf hiermit Bestandteil dieser Beschreibung ist, und können hergestellt werden durch darin beschriebene Methoden. Isomer reine Verbindungen davon können hergestellt werden aus der entsprechenden Isomerenmischung, z. B. mittels Chromatographie unter Verwendung einer chiralen Säule.

[0075] Die vorstehenden Endothelin-Antagonisten der Formel I, einschließlich ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, sind in der Prophylaxe und/oder Therapie von Herzversagen (d. h. kongestives Herzversagen) und ventrikulärer Dysfunktion (symptomatisch und asymptomatisch) wirksam. Unter den zur Behandlung von Herzversagen und ventrikulärer Dysfunktion brauchbaren Verbindungen der Formel I ist eine isomere Mischung aus (5RS,6SR,7SR)-2-Butyl-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin. Diese isomere Mischung wurde unter Verwendung einer chiralen Säule chromatographiert, und das am meisten aktive Isomer (+)(5S*,6R*,7R*)-2-Butyl-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin, nachstehend als Verbindung I bezeichnet, wurde identifiziert und isoliert. Siehe Bei-

spiel 1.

[0076] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe und/oder Therapie von kongestivem Herzversagen und ventrikulärer Dysfunktion in einem Warmblüter, das umfasst das Verabreichen einer therapeutischen wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an einen Warmblüter, der eine solche Behandlung nötig hat. Zusätzlich kann die Verabreichung eines Endothelin-Antagonisten zur Behandlung von kongestivem Herzversagen und ventrikulärer Dysfunktion a) eine Rückbildung (d. h. Umkehr) des Herzversagens und der ventrikulären Dysfunktion verursachen; b) histologische/morphologische Veränderungen in den Endorganen, wie z. B. dem Herzen, dem Gefäßsystem und der Niere, die mit Herzversagen und ventrikulärer Dysfunktion verbunden sind, verhindern; und c) kann sekundär auch mit einem der folgenden Krankheitszustände Nierenversagen, Vorhofflimmern, Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmie fertig werden.

[0077] Für die Zwecke dieser Beschreibung ist ein Warmblüter ein Tier aus dem Tierreich mit homeostatischem Mechanismus, und umfasst Säuger und Vögel. Vorzugsweise ist der Warmblüter ein Mensch. Für den Zweck dieser Beschreibung ist eine therapeutisch wirksame Menge eine Menge, die wirksam ist, um Herzfunktion zu verbessern und/oder die hämodynamische Belastung des Herzens zu verringern und/oder andere pathophysiologische Erscheinungen von Herzversagen und ventrikulärer Dysfunktion zu lindern.

[0078] Die vorstehend beschriebenen Endothelin-Antagonisten können in Form von Arzneimittel-Formulierungen zur parenteralen Verabreichung, oralen Verabreichung oder äußeren Verabreichung verwendet werden, indem man sie mit festen oder flüssigen Trägern, die auf diesem Gebiet bekannt sind, mischt. Die Arzneimittel-Formulierungen umfassen eine flüssige Formulierung, wie z. B. eine Injektionslösung, eine Inhalations-Formulierung, eine Sirup-Formulierung oder eine Emulsion, eine feste Formulierung, wie z. B. Tabletten, Kapseln oder Granulate, und ein Arzneimittel zur äußeren Verwendung, wie z. B. eine Salbe oder ein Suppositorium. Diese Arzneimittel-Formulierungen können außerdem Additive, die üblicherweise verwendet werden, enthalten, wie z. B. ein Adjuvans, einen Stabilisator, ein Netzmittel, einen Emulgator, ein die Absorption förderndes Mittel oder ein oberflächenaktives Mittel, so wie dies der Fall erfordert. Als Additive können genannt werden destilliertes Wasser zur Injektion, physiologische Salzlösung, Ringer-Lösung, Glucose, Zuckersaft, Gelatine, Pflanzenöl, Kakaobutter, Ethylenglykol, Hydroxypropylcellulose, Lactose, Sucrose, Maisstärke, Magnesiumstearat und Talk.

[0079] Die Dosis eines Endothelin-Antagonisten variiert abhängig von der Art der Verabreichung, dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten und dem Zustand des zu behandelnden Patienten. Eine typische Verabreichungsmethode für einen Erwachsenen ist jedoch eine orale Verabreichung oder eine parenterale Verabreichung. Die tägliche Dosis im Falle einer oralen Verabreichung an einen Erwachsenen beträgt 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht, und die tägliche Dosis im Falle einer parenteralen Verabreichung 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

[0080] Die nachstehenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung näher.

Beispiel 1

(+)(5S*,6R*,7R*)-2-Butyl-6-carboxy-7[-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin

[0081] Eine Trennung der in Beispiel 186 der WO 95/05374 erhaltenen (+)- und (-)-Verbindung wurde mittels einer HPLC-Säule (Daicel chiralpack AD) durchgeführt; Retentionszeit für (+): 39 bis 58 Minuten.

HPLC-Daten

Säule: Chiralpak AD (Daicel), 50 mm Durchmesser, 500 mm Länge;
 Lösungsmittel: Hexan : Isopropanol : TFA (90 : 10 : 0,1)
 Fließgeschwindigkeit: 100 ml/min;
 Injektion: 1,1 g Racemat in Isopropanol;
 Bestimmung: UV = 260 nm

[0082] Die vorstehende Trennung wurde achtmal wiederholt, und die gewünschte Verbindung enthaltenen Fraktionen wurden vereint und zur Trockne eingedampft. Zu dem Rückstand wurde AcOEt und Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit 3 N NaOH auf pH 4 eingestellt. Die organische Phase wurde mit

Wasser und Salzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Silikagel (Wako Gel® C-300, Eluens Hexan(2)/AcOEt(1) → AcOEt) gereinigt und ergab einen glasartigen Feststoff (2,91 g). Der Feststoff wurde in Wasser verrieben und ergab die Titelverbindung als weißes amorphes Pulver (2,24 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm); 0,84 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,18–1,35 (2H, m), 1,31 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,40–1,56 (2H, m), 2,55–2,72 (3H, m), 2,88–3,02 (1H, m), 3,36 (1H, dd, $J = 5,6$ Hz, 13,1 Hz), 3,60 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,75 (3H, s), 4,58 (1H, d, $J = 9,7$ Hz)m, 4,99 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 6,00 (2H, br s), 6,70 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,775 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 6,875 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,6 Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 1,4$ Hz, 7,9 Hz), 6,84 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 7,9$ Hz)

$[\alpha]_D^{20} = +46,1^\circ$ ($c = 1, \text{CH}_3\text{OH}$)

Rf-Wert: 0,40 (E. Merck, Kieselgel 50 F₂₅₄/Chloroform)

[0083] Die isomer reine Verbindung wird nachfolgend als Verbindung 1 bezeichnet.

Beispiel 2

Stufe A: Implantierung der Instrumierung

[0084] Fünf Schweine aus landwirtschaftlicher Zucht jeden Geschlechts und mit einem Gewicht von 34,5 + 2,5 kg wurden mit Ketaminhydrochlorid (25 mg/kg, i. m.) und Xylazin (6 mg/kg i. m.) sediert. Nach Tracheal-Intubation wurde die allgemeine Anästhesie mit Isofluran (1,5 bis 2,0 Vol.-% in Sauerstoff) aufrechterhalten. Unter Verwendung eines sterilen Operationsverfahrens wurde eine linke Thorakotomie am fünften Interkostal-Raum durchgeführt. Katheter aus Tygon-Schläuchen (Norton Performance Plastics Co., Akron, OH) wurden zur Druckmessung in die absteigende Aorta, den linken und den rechten Vorhof, eingeführt. Ein kontaktloses Miniatur-Druckanzeigergerät (Konigsberg Instruments Inc., Pasadena, CA) wurde in der linken Ventrikel(LV)-Kammer implantiert, um den LV-Druck und die Veränderungsrate des LV-Drucks (LV dP/dt) zu erhalten. Zur Messung der Blutströmung wurde eine Strömungssonde (Transonic System Inc., Ithaca, NY) um die Truncus pulmonaris platziert. An gegenüberliegenden Anterior- und Posterior-Endokardial-Regionen der LV wurde zur Messung des inneren Kurzachsen-Durchmessers ein Paar piezoelektrischer Ultraschall-Dimensions-Kristalle implantiert. Während der chirurgischen Implantation wurde eine geeignete Anordnung der Endokardial-Kristalle erreicht durch Positionieren der Kristalle auf solche Weise, um ein Signal mit der größten Amplitude und der kürzesten Durchgangszeit zu erhalten. An die rechte Ventrikel-freie Wand wurde ein Schrittmacher (Modell 5069, Medtronic Inc., Minneapolis, MN) angebracht, und rostfreie Stahl-Schrittmacher-Leitungen wurden am linken Aurikel angebracht. Die linke gebogene Koronararterie wurde isoliert und zwei hydraulische Verschlüsse aus Tygon-Schläuchen proximal und distal zum ersten stumpfen Randast implantiert. Die Drähte und Katheter wurden zwischen den Schulterblättern ausgeführt, der Einschnitt in Schichten geschlossen und Luft aus der Brusthöhle evakuiert. Siehe [Fig. 8](#)

Stufe B: Experimentelle Messungen

[0085] Unter Verwendung eines Datenbandgeräts (RD-130TE, TEAC, Montebello, CA) und eines Mehrkanal-Oszillographen (MT95K2, Astro-Med, West Warwick, RI) wurden hämodynamische Aufzeichnungen durchgeführt. Der Aorten- und linke Vorhofdruck wurden unter Verwendung von Dehnungsmessfühler-Manometern (Statham Instruments, Oxnard, CA), die in vitro unter Verwendung eines Quecksilber-Manometers kalibriert worden waren, an die fluid-gefüllten Katheter angeschlossen, gemessen. Das kontaktlose LV-Druckanzeigergerät wurde mit Druckmessungen der Aorta und des linken Vorhofs kreuzkalibriert. LV dP/dt wurde durch elektronische Differenzierung des LV-Drucksignals erhalten. Die Blutströmung wurde unter Verwendung eines Volumenströmungs-Messgeräts (T208, Transonic System Inc., Ithaca, NY) gemessen. Der mittlere Arteriendruck, linke Vorhofdruck und die pulmonale Blutströmung (Herzzeit-Volumen) wurden unter Verwendung eines Verstärkungsfilters gemessen. Das Herzschlagvolumen wurde als Quotient von Herzzeit-Volumen und Herzfrequenz berechnet. Das Herzzeit-Volumen wurde durch das Körpergewicht normalisiert, um den Herzindex zu erhalten. Die LV-Dimension wurde mit einem Ultraschall-Durchlaufzeit-Dimensions-Messgerät (Modell 203, Triton Technology Inc., San Diego, CA) gemessen. Der gesamte periphere Widerstand wurde berechnet als Quotient des mittleren Arteriendrucks und des Herzzeit-Volumens. Die LV-Kurzachsen-diastolische Dimension (EDD) wurde am Beginn des Anstiegs des LV dP/dt-Signals gemessen. Die LV-endsystolische Dimension (ESD) wurde zum Zeitpunkt des maximalen negativen dP/dt gemessen. Die %-Verkürzung des LV-Innendurchmessers wurde berechnet als (EDD – ESD)/EDD*100. Die mittlere LV-Geschwindigkeit der Umfangs-Faserverkürzung (Vcf) wurde aus den Dimensionsmessungen unter Verwendung der folgenden Formel berechnet: (EDD – ESD)/EDD/Ausstoßzeit (s^{-1}). Die Ausstoßzeit wurde als Intervall zwischen maximalem und minimalem LV dP/dt gemessen. Ein durch den LV-Druckimpuls gesteuertes Kardiographometer lieferte sofortige und konti-

nuierliche Aufzeichnungen der Herzfrequenz.

Stufe C: Modell des Herzversagens

[0086] Experimente wurden 10 bis 14 Tage nach dem chirurgischen Eingriff begonnen, als die Schweine von der Operation vollkommen erholt waren. Während der postoperativen Periode wurden die Schweine für das Training in eine Trageschlinge eingebbracht. Herzversagen wurde erzeugt durch progressive myokardische Ischämie, die durch zwei Koronararterien-Verschlüsse, gefolgt von intermittierendem Ventrikel-Schrittmachen, induziert wurde. Nach Durchführung der postchirurgischen hämodynamischen Kontrollüberwachung wurde die linke gebogene Koronararterie durch Aufblasen des distal implantierten hydraulischen Verschlusses verschlossen. 48 Stunden nach dem ersten Verschließen wurde der proximale Koronararterien-Verschluss aufgeblasen. Ein bis zwei Tage nach dem zweiten Myokardinfarkt wurde der rechte Ventrikel unter Verwendung eines programmierbaren äußeren Herzschrittmachers (Modell EV4543, Pace Medical, Waltham, MA) bei einer Rate von 190 bis 210 Schläge/min gehalten. Das Schrittmachen wurde eine Woche lang fortgesetzt und dann 3 Tage lang unterbrochen. Dieses Verfahren wurde ein- bis zweimal wiederholt, bis ein Herzversagen klar erkennbar und die hämodynamischen Parameter stabil waren.

Stufe D: Experimentelle Protokolle

[0087] Hämodynamische Experimente wurden durchgeführt nach zwei Zyklen eines tachikardischen Schrittmachens bei Vorhandensein einer Herz-Ischämie-Schädigung, nachdem das Tier einen stabilen Zustand eines Herzversagens erreicht hatte. Während der Experimente waren die Schweine bei Bewusstsein und ruhen ruhig in einer Schlinge. Die Testverbindung wurde in gesättigtem NaHCO₃ (10 Vol.-%) und 5,9% Salzlösung (90 Vol.-%) bei einer Konzentration von 2 mg/ml gelöst, und bei vier bei Bewusstsein befindlichen Schweinen mit Herzversagen untersucht. Eine Dosis von 0,5 mg/kg wurde während eines Zeitraums von 2 Minuten intravenös injiziert, und die Hämodynamik kontinuierlich vor und 90 Minuten nach der Injektion der Testverbindung bei allen vier Schweinen aufgezeichnet. In zwei dieser Schweine wurde das Aufzeichnen bis 3 Stunden nach Injektion der Testverbindung fortgesetzt. Das Vehikel wurde an getrennten Tagen getestet. Die Wirkungen von 0,1 bis 0,5 µg/kg an kumulativen Bolus-Dosen in 0,1 µg/kg-Stufen von Endothelin-1 (Peptide Institute, Inc., Osaka, Japan) wurden ebenfalls an getrennten Tagen vor und 90 Minuten nach Injektion der Testverbindung bei drei Schweinen während der Entwicklung von Herzversagen untersucht, um das Ausmaß der Endothelin-Blockierung durch die Testverbindung festzustellen. ET-1 wurde in 0,1 N NaHCO₃ (95 Vol.-%) und 0,9% Salzlösung (95 Vol.-%) bei einer Konzentration von 20 µg/ml gelöst.

Stufe E: Datenanalyse

[0088] Alle Daten wurden in einem AST 4/d-Computer gespeichert. Die Daten vor und nach der Entwicklung von Herzversagen wurden unter Verwendung eines Student-t-Tests für gepaarte Daten verglichen. Die Daten an der Grundlinie und nach der Injektion der Testverbindung wurden ebenfalls unter Verwendung eines Student-t-Tests für gepaarte Daten mit einer Bonferroni-Korrektur verglichen. Alle Werte sind als mittlerer ±S. E. angegeben. Die statistische Signifikanz wurde bei p < 0,05 angenommen.

Beispiel 3

Experimentelles Protokoll unter Verwendung eines Endothelin-Antagonisten: Verbindung 1

Stufe A: Hämodynamische Untersuchung mit Verbindung 1

[0089] Hämodynamische Experimente wurden durchgeführt nach zwei Zyklen eines tachikardischen Schrittmachens bei Vorhandensein einer Myokard-Ischämie-Schädigung, nachdem das Tier einen stabilen Zustand eines Herzversagens erreicht hatte. Während der Experimente waren die Schweine bei Bewusstsein und ruhen ruhig in einer Schlinge. Die Verbindung 1, gelöst in gesättigter NaHCO₃ (10 Vol.-%) und 0,9% Salzlösung (90 Vol.-%) bei einer Konzentration von 2 mg/ml, wurde bei vier bei Bewusstsein befindlichen Schweinen mit Herzversagen untersucht. Eine Dosis von 0,5 mg/kg wurde während eines Zeitraums von 2 Minuten intravenös injiziert, und die Hämodynamik kontinuierlich vor und 90 Minuten nach der Injektion der Verbindung 1 bei allen vier Schweinen aufgezeichnet. In zwei dieser Schweine wurde das Aufzeichnen bis 3 Stunden nach Injektion der Verbindung 1 fortgesetzt. Das Vehikel wurde an getrennten Tagen getestet. Die Wirkungen von 0,1 bis 0,5 µg/kg an kumulativen Bolus-Dosen in 0,1 µg/kg-Stufen von Endothelin-1 (Peptide Institute, Inc., Osaka, Japan) wurden ebenfalls an getrennten Tagen vor und 90 Minuten nach Injektion der Verbindung 1 bei drei Schweinen während der Entwicklung von Herzversagen untersucht, um das Ausmaß der ET-Blockierung durch die Ver-

bindung 1 festzustellen. ET-1 wurde in 0,1 N NaHCO₃ (95 Vol.-%) und 0,9% Salzlösung (95 Vol.-%) bei einer Konzentration von 20 µg/ml gelöst.

[0090] Für Vergleichszwecke wurden die Wirkungen einer intravenösen Injektion von Verbindung 2 (Enalaprilat) bei Dosen von 1 mg/kg und 4 mg/kg an getrennten Tagen bei drei der Schweine, die zur Untersuchung von Verbindung 2 verwendet wurden, und bei einem zusätzlichen Schwein untersucht. Verbindung 2 wurde in 0,9% Salzlösung gelöst.

Stufe B: Grundlinien-Hämodynamik vor und nach der Entwicklung von Herzversagen

[0091] Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Grundlinien-LV-Funktion und die systemische vaskuläre Dynamik vor (d. h. postchirurgische Kontrolle) und nach durch serielle Myokardinfarkte in Kombination mit intermittierendem Tachikardie-Stress bei bei Bewusstsein befindlichen Schweinen induziertem Herzversagen. Das aus mindestens 2 Zyklen eines tachikardischen Schrittmachens bei Vorhandensein von Myokard-Schädigung resultierende Herzversagen wurde durch beträchtliche Anstiege der LV-enddiastolischen (+10,7 ± 0,4 mm von 40,2 ± 3,6 mm) und endsystolischen Durchmesser (+14,6 ± 1,1 mm von 31,2 ± 2,7 mm) und im mittleren linken Vorhofdruck (+19 ± 3 mmHg von 4 ± 2 mmHg) manifestiert. LV dP/dt, LV-fraktionelles Verkürzen, Vcf und Herzindex sanken deutlich um 45 ± 4, 54 ± 6, 46 ± 1 bzw. 29 ± 8%. Der gesamte periphere Widerstand stieg ebenfalls deutlich an (+46 ± 14%), während der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz unverändert waren. Zusätzlich zu diesen hämodynamischen Veränderungen, die in der **Fig. 1** und **2** dargestellt sind, wurde das Herzversagen, insbesondere im fortgeschrittenen Zustand, durch Anorexie, peripheres und pulmonales Ödem, und verringerte Aktivität gekennzeichnet.

Tabelle 1 Grundlinien-1inke Ventrikel-Funktion bei Kontrollen und bei Bewusstsein befindlichen Schweinen mit Herzversagen

	Kontrolle	Herzversagen
LV-enddiastolischer Durchmesser (mm)	40,2±3,6	50,9±3,5*
LV-endsystolischer Durchmesser (mm)	31,2±2,7	45,8±3,6*
LV-fraktionelle Verkürzung (%)	22,3±1,5	10,3±1,3*
Vcf (s ⁻¹)	1,1±0,1	0,6±0,0*
LV dP/dt (mmHg/s)	3012±153	168±184*

*Deutlich von der Kontrolle verschieden, p < 0,05

[0092] Die Daten sind mittlere ±SE mit n = 3, mit Ausnahme von LV dP/dt, wo n = 4

Tabelle 2 Grundlinien-Kardial- und systemische Hämodynamik bei Kontrollen und bei Bewusstsein befindlichen Schweinen mit Herzversagen

	Kontrolle	Herzversagen
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	90±3	88±5
Mittlerer linker Vorhofdruck (mmHg)	4±2	23±3*
Herzindex (ml/min/kg)	123±11	86±9*
Gesamter peripherer Widerstand (mmHg/ml/min/kg)	0,73±0,06	1,04±0,09*
Herzfrequenz (Schläge/min)	139±4	143±15*

*Deutlich von der Kontrolle verschieden, p < 0,05

[0093] Die Daten sind mittlere ±SE mit n = 4

Stufe C: Wirkungen der Verbindung 1 auf die Hämodynamik bei Herzversagen

[0094] Der Zeitverlauf von hämodynamischen Änderungen nach intravenöser Verabreichung von Verbindung 1 (0,5 mg/kg) ist in den **Fig. 3** und **4** dargestellt. Die Tabellen 3 und 4 fassen die LV-Funktion und die systemische hämodynamische Reaktion auf Verbindung 1 15 Minuten und 60 Minuten nach Verabreichung der Verbindung 1 zusammen. Die **Fig. 1** und **2** veranschaulichen die kardialen und systemischen dynamischen Messungen vor und nach Ausbildung von Herzversagen, sowie 60 Minuten nach Verabreichung von Verbindung 1 während des Zustandes des Herzversagens.

[0095] Verbindung 1 induzierte hauptsächlich andauernden Anstieg im Herzindex und einen verlängerten Abfall im mittleren Arteriendruck und im gesamten peripheren Widerstand. 16 Minuten nach Verabreichung von Verbindung 1 war z. B. der mittlere arterielle Druck deutlich durch $10 \pm 2\%$ gesenkt, und der Herzindex war durch $17 \pm 4\%$ erhöht. Der gesamte periphere Widerstand war mit Verbindung 1 deutlich um $22 \pm 3\%$ verringert, was im wesentlichen eine vollständige Wiederherstellung des erhöhten vaskulären Widerstandes von Herzversagen zurück zu den Kontrollwerten vor dem Herzversagen begründet (**Fig. 1**). Obwohl Verbindung 1 auch den linken Vorhofdruck verringerte und die Herzfrequenz erhöhte, waren diese Veränderungen nicht statistisch von Bedeutung. Vcf wurde um $12 \pm 2\%$ erhöht, während LV dP/dt, LV-enddiastolischer und – systolischer Durchmesser und LV-fraktionelles Verkürzen durch Verbindung 1 nicht beeinträchtigt wurden. Das Vehikel induzierte während 180 Minuten Beobachtungszeit keine deutlichen Änderungen (**Fig. 3 und 4**).

[0096] Die heilenden Wirkungen einer akuten Verabreichung von Verbindung 1 in diesem Herzversagen-Modell beruhten überwiegend auf der Umkehr von überhöhtem vaskulärem Widerstand.

Tabelle 3 Wirkungen von intravenöser Injektion von Verbindung 1 (0,5 mg/kg) auf die LV-Funktion bei bei Bewusstsein befindlichen Schweinen mit Herzversagen

	Veränderung von der Grundlinie	
	15 min	60 min
LV-enddiastolischer Durchmesser (mm)	$50,9 \pm 3,5$	$+0,1 \pm 0,2$
LV-endsystolischer Durchmesser (mm)	$45,8 \pm 3,6$	$-0,3 \pm 0,3$
LV-fraktionelle Verkürzung (%)	$10,3 \pm 1,3$	$+0,6 \pm 0,2$
Vcf (s^{-1})	$10,3 \pm 0,04$	$0,05 \pm 0,01^*$
LV dP/dt (mmHg/s)	168 ± 184	$+25 \pm 40$
		56 ± 65

*Deutlich von der Kontrolle verschieden, $p < 0,05$

[0097] Die Daten sind mittlere $\pm SE$ mit $n = 3$, mit Ausnahme von LV dP/dt, $n = 4$

Tabelle 4 Wirkungen der intravenösen Injektion der Verbindung 1 (0–5 mg/kg) auf die kardiale und systemische Hämodynamik bei bei Bewusstsein befindlichen Schweinen mit Herzversagen

	Veränderung von der Grundlinie		
	Grundlinie	15 min	60 min
Linker Vorhofdruck (mmHg)	23 ± 3	-4 ± 2	-2 ± 2
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	88 ± 5	$-10 \pm 1^*$	$-8 \pm 1^*$
Herzindex (ml/min/kg)	86 ± 9	$+14 \pm 2^*$	$+13 \pm 2^*$
Gesamter peripherer Widerstand	$1,04 \pm 0,09$	$-0,25 \pm 0,03^*$	$-0,024 \pm 0,05$
Herzfrequenz (Schlag/min)	143 ± 15	$+5 \pm 5$	$+7 \pm 5$

*Deutlich von der Grundlinie verschieden, $p < 0,025$

[0098] Die Daten sind mittlere $\pm SE$ mit $n = 4$

Stufe D: Wirkungen der Verbindung 1 im Vergleich mit der Verbindung 2 bei Herzversagen

[0099] **Fig. 5** vergleicht die Wirkungen der Verabreichung von Verbindung 1 (0,5 mg/kg) und Verbindung 2 (Enalaprilat) mit (1 mg/kg oder 4 mg/kg) auf dem gesamten peripheren Widerstand bei bei Bewusstsein befindlichen Schweinen mit Herzversagen. Obwohl die Wirkungen nicht dosisabhängig sind, was auf eine maximale Wirkung hinweist, verringerten beide Dosen an Verbindung 2 den gesamten peripheren Widerstand während eines 90-minütigen Beobachtungszeitraums auf ein ähnliches Niveau. Die Verringerung des gesamten peripheren Widerstands bei der Verabreichung der Verbindung 1 (0,5 mg/kg) war geringer als die durch jede Dosis von Verbindung 2 induzierte. **Fig. 6** vergleicht die Veränderungen im mittleren arteriellen Druck, LV dP/dt, Herzvolumen und gesamten peripheren Widerstand 60 Minuten nach Verabreichung von Verbindung 1 oder Verbindung 2.

Stufe E: Wirkungen von ET-1 bei Abwesenheit und Anwesenheit von Verbindung 1 bei Herzversagen

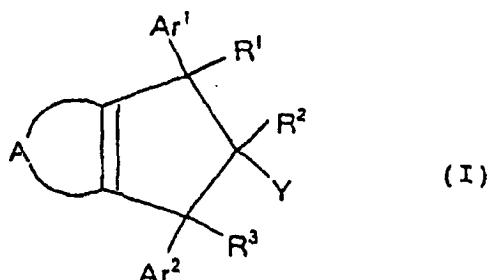
[0100] **Fig. 7** zeigt die Wirkungen von kumulativen intravenösen Bolus-Injektionen von ET-1 (Gesamtdosis 0,5 µg/kg) auf den mittleren arteriellen Druck, den mittleren linken Vorhofdruck, den gesamten peripheren Wi-

derstand und die Herzfrequenz vor und nach intravenöser Verabreichung von Verbindung 1 mit einer Dosis von 0,5 mg/kg. ET-1 induzierte deutliche dosisabhängige Anstiege im mittleren arteriellen Druck, im mittleren linken Herzkammerdruck und dem gesamten peripheren Widerstand. Die Herzfrequenz sank, aber nicht dosisabhängig. Die hämodynamischen Reaktionen auf ET-1 wurden nach Verabreichung von Verbindung 1 deutlich abgeschwächt, was darauf hinweist, dass die 0,5 mg/kg, i. v.-Dosis von Verbindung 1 dazu fähig ist, die Wirkungen von exogenem ET-1 deutlich zu blockieren.

[0101] Verbindung 1, bei einer Dosis von 0,5 mg/kg, i. v., verringerte den erhöhten vaskulären Widerstand, beeinträchtigte aber nicht eine Myokard-Kontraktilität bei bewusstseins befindlichen Schweinen mit Herzversagen. Dieser akute Effekt von Verbindung 1 war größer als der von 1 mg/kg oder 4 mg/kg, i. v., von Verbindung 2. Die heilenden Wirkungen von Verbindung 1 in diesem Herzversagen-Modell wurden dem ET-Rezeptor-Antagonismus zugeschrieben, da die hämodynamischen Reaktionen auf eine ET-1-Herausforderung durch die gleiche Dosis an Verbindung 1 deutlich abgeschwächt waren.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (I):



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, worin bedeuten:

jeder der Reste Ar¹ und Ar² ist unabhängig von einander eine Phenylgruppe, eine Thienylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine Indolylgruppe, eine Benzofuranylgruppe oder eine Dihydrobenzofuranylgruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) am aromatischen Ring durch 1 bis 4 Gruppen ersetzt sein kann (können), ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer Carboxylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe, einer Carbamoylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-Gruppe, einer Methylendioxygruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, einer C₁-C₆-Alkylgruppe, einer C₂-C₆-Alkenylgruppe und einer C₂-C₆-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass die C₁-C₆-Alkoxygruppe, C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, C₁-C₆-Alkylgruppe, C₂-C₆-Alkenylgruppe und C₂-C₆-Alkinylgruppe durch 1 bis 3 Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Phenylgruppe, einer Pyridylgruppe, einer Imidazolylgruppe, einer Hydroxylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer Aminogruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-Alkylaminogruppe, einer Hydroxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Acyl oxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe, einer Carbamoylgruppe, einer C₁-C₆-Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-aminocarbonylgruppe, einer Carboxylgruppe, SO₃H, PO₃H₂, einer Tetrazol-5-yl-Gruppe, einer 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-Gruppe und einer 5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe (mit der Maßgabe, dass, wenn eine Hydroxylgruppe und eine Carboxylgruppe als Substituenten ausgewählt sind, sie zusammen einen Lacton-Ring bilden können));

jeder der Reste R¹, R² und R³ unabhängig von einander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet, oder R¹ und R² oder R² und R³ zusammen eine Einfachbindung bilden;

Y -CO-R⁴ (worin R⁴ eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, eine C₁-C₆-Alkylsulfonylaminogruppe oder eine Arylsulfonylaminogruppe oder Aryl-C₁-C₆-alkylsulfonylaminogruppe, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) am Aryl-Ring durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe ersetzt sein können, ist, SO₃H, PO₃H₂, eine Tetrazol-5-yl-Gruppe, eine 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-Gruppe oder eine 5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe ist); und

A eine Gruppe ist, die zusammen mit der benachbarten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom und einem Schwefelatom bildet (mit der Maßgabe, dass gegebenenfalls 1 oder 2 Wasserstoffatome am heteroaromatischen Ring durch eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine C₁-C₆-Alkylthiogruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitro-

gruppe, eine Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die am Alkyl-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkylaminogruppe, die am Alkyl- oder Alkylen-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die am Alkyl- oder Alkylen-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine N-(C₁-C₆-alkyl)-N-(C₃-C₈-cycloalkyl)aminogruppe, die am Alkyl- oder Alkylen-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine N-(C₁-C₆-alkyl)-N-(aroyl)aminogruppe, die am Alkyl-Rest durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine cyclische C₄-C₇-Iminogruppe, die an der Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine Carboxylgruppe, eine C₁-C₆-Alkoxycarbonylgruppe, eine Formylgruppe, eine C₂-C₆-Alkanoylgruppe, eine Aroylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe, C₃-C₈-Cycloalkylgruppe, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylgruppe, C₂-C₆-Alkenylgruppe oder C₂-C₆-Alkinylgruppe, die durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe und einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und, wenn der heteroaromatische Ring ein oder mehrere Stickstoffatome aufweist, das (die) Stickstoffatom(e) unter Bildung einer N-Oxid-Gruppe oxidiert sein kann (können), oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von kongestivem Herzversagen und ventrikulärer Dysfunktion bei Warmblütern.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin A eine Gruppe ist, die zusammen mit der benachbarten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einen 5- oder 6-gliedrigen Stickstoff-enthaltenden aromatischen Ring oder den entsprechenden N-Oxid-Ring bildet (mit der Maßgabe, dass gegebenenfalls 1 oder 2 Wasserstoffatome am heteroaromatischen Ring ersetzt sein können durch eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine C₁-C₆-Alkthiogruppe, eine Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die an der Alkyl-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkylaminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylaminogruppe, die an der Alkyl- oder Alkylen-Einheit durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, C₃-C₈-Cycloalkylgruppe, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylgruppe, C₂-C₆-Alkenylgruppe oder C₂-C₆-Alkinylgruppe, die durch 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe und einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe).

3. Verwendung nach Anspruch 1, worin A eine Gruppe ist, die zusammen mit der benachbarten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einen Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Pyrazin- oder Thiazol-Ring bildet; jeder der Reste Ar¹ und Ar² ist unabhängig von einander eine Phenylgruppe, eine Thienylgruppe oder eine Dihydrobenzofuranylgruppe bedeutet, worin gegebenenfalls Wasserstoffatom(e) am aromatischen Ring durch 1 bis 4 Gruppen ersetzt sein kann (können), ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einer Aminogruppe, einer Methylendioxygruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, einer C₁-C₆-Alkylgruppe, einer C₂-C₆-Alkenylgruppe und einer C₂-C₆-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass die C₁-C₆-Alkoxygruppe, C₂-C₆-Alkenyloxygruppe, Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, C₁-C₆-Alkylgruppe, C₂-C₆-Alkenylgruppe und C₂-C₆-Alkinylgruppe durch 1 bis 3 Gruppen substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Phenylgruppe, einer Pyridylgruppe, einer Imidazolylgruppe, einer Hydroxylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxygruppe, einer Aminogruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe, einer Hydroxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Acyloxy-C₁-C₆-alkylcarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer Carboxy-C₁-C₆-alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkoxycarbonylgruppe, einer C₁-C₆-Alkoxy carbonylgruppe, einer Mono- oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonylgruppe, einer Carbamoylgruppe, einer C₁-C₆-Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-aminocarbonylgruppe, einer Carboxylgruppe, einer Tetrazol-5-yl-Gruppe, einer 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-Gruppe und einer 5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe (mit der Maßgabe, dass, wenn eine Hydroxylgruppe und eine Carboxylgruppe als Substituenten ausgewählt sind, sie zusammen einen Lacton-Ring bilden können)).

4. Verwendung nach Anspruch 1, worin A eine Gruppe ist, die zusammen mit der benachbarten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung einen Pyridin-Ring bildet.

5. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Verbindung ist
6-Ethoxycarbonyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxycarbonyl-5,7-diphenylcyclopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5,7-diphenylcyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxycarbonyl-5,7-di(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5,7-di(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxycarbonyl-5,7-di(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5,7-di(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxycarbonyl-7-(3,4-methylendioxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(3,4-methylendioxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-phenyl-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxycarbonyl-7-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-7-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-phenyl-7-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxycarbonyl-7-phenyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-phenyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(3,4-methylendioxyphenyl)-S-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-c]pyridin,
(5RS,65R,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-c]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-propoxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-
no[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-methyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-
no[1,2-b]-pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-butyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]py-
ridin,
(5RS,65R,7SR)-6-Carboxy-2-ethylaminomethyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
N-oxid
(5RS,65R,7SR)-6-Carbamoyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Methanesulfonylaminocarbonyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclo-
penteno(1,2-b)pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-(4-Isopropylbenzenesulfonylaminocarbonyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyph-
enyl)cyclopenteno(1,2-b]pyridin;
6-Carboxy-5-hydroxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopent-1,4-dieno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-
no[1,2-b]pyridin,
(5RS,65R,7RS)-6-carboxy-5-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-7-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-
no[1,2-c]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-
no[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-methylaminoethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-ethoxymethyl-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)cyclopente-
no[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-2-propylcyclopente-
no[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-isobutyl-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-
no[1,2-b]pyridin,
6-Carboxy-7-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopent-1,3-dieno[1,2-b]pyridin,
6-Carboxy-5-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-2-propylcyclo-
pent-1,3-dieno[2,1-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxypheny-
l)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(4-hydroxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-cyclopente-
no[1,2-b]pyridin
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[4-(2-methylaminoethoxy)phenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-
no[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(4-hydroxymethylphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(3-thienyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin
(5RS,6SR,7SR)-7-(4-Methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-6-(2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7RS)-6-(5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Tetrazol-5-yl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-5-(3,4-Methylendioxyphenyl)-6-methoxycarbonyl-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(2-Ethoxycarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(tetrazol-5-yl-aminocarbonylmethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(3,4-Methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-methansulfonylaminocarbonyl)cyclopenteno(1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(tetrazol-5-yl-methoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-methoxycarbonylpropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-methoxycarbonylpropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7[2-(1-Ethoxycarbonylethoxy)-4-methoxyphenyl]-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[2-(2-carboxyethoxycarbonyl)Ethoxy]-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[2(2-carboxyethoxycarbonyl)Ethoxycarbonyl]Ethoxy]-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-benzyloxy-1-methoxycarbonylethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-methoxycarbonylethenyloxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7[2-(2-hydroxy-1-methoxycarbonylethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxy-2-hydroxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxyethenyloxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-hydroxymethyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethoxymethyl-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(2-Ethylaminocarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-2-ethylaminomethyl-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethylaminomethyl-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-propoxy-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethyl-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]py-

ridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-cyclopropyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-2-pentyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente-no[1,2-b]pyridin,
 6-Carboxy-5-hydroxy-2-(3-but enyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclo-pent-1,3-dieno[2,1-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-(3-but enyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclo-pente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-propylthio-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclo-pente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclo-pente-no[1,2-b]pyridin
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-piperidino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclo-pente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-Butyl-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)(-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethylamino-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,7RS)-6-Ethoxycarbonyl-7-(2-carboxymethylamino-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-pyridyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3-fluorophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno(1,2-b)-pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7-(4-fluorophenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(2-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7[2-(5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methoxy)-4-methoxyphenyl]-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 6-Carboxy-5-hydroxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-meethoxyphenyl)cyclopent-1,3-dieno[2,1-d]pyrimidin,
 6-Carboxy-5-hydroxy-2-butyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-meethoxyphenyl)cyclopent-1,3-dieno[2,1-d]pyrimidin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxypentyloxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[(E)-2-carboxyethenyl]-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7[2-(2-methoxycarbonylethyl)-4-methoxyphenyl]cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7[2-(2-methoxycarbonylpropyl)-4-methoxyphenyl]cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7[2-(2-carboxy-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3-methoxyphenyl)cyclo-pente-no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7[2-(1,2-dihydroxy-2-methoxycarbonylethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-1,2-dihydroxyethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylen-dioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(3-hydroxy-1-propinyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[(Z)-(3-hydroxy-1-propenyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2[(E)-3-hydroxy-1-propenyl)]-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-carboxy-7[2-(3-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopente-

no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-[2-(1,2-dihydroxyethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1,3-dihydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2,3-dihydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7[2-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxy-2-hydroxyethoxy)-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylen dioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxyethoxyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendiox yphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7-(2-Ethoxycarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-(N-propyl-N-methylamino)-5-(3 ,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(N-propyl-N-methylamino)-5-(3,4-meth ylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylamino-5-(3,4-methylendioxyph enyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-5-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-2-methylamino-5-(3,4-meth ylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-Amino-6-carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cy clopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7RS)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2[(N-benzoyl)-3-hydroxypropylamino]-5- (3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(3-hydroxypropylamino)-5-(3,4-methyl endioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(2-hydroxyethylamino)-5-(3,4-methyle ndioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,75R)-6-Carboxy-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-carboxy-5-(3-propoxy-5-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-5-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyri din,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-5-(4-Indolyl)-6-carboxy-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7-(5-Indolyl)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7-(4-Ethoxyphenyl)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7[2-(4-Imidazolylmethoxy)-4-methoxyphenyl]-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclop enteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7[2-(2-Oxo-4,5-dihydrdofuryloxy)-4-methoxyphenyl]-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)- cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(1-carboxy-3-hydroxypropoxy)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxypheny l)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7-(Acetoxymethylcarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-Isopropylamino-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente no[1,2-b]pyridin,
 6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopent-1,2-dieno[1,2-b]pyridin,
 6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopent-1,2-dieno[2,1-b]pyridin,
 (5RS,6SR,75R)-6-Carboxy-2,7-dimethyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-pyrrolidino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopente no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-cyclopente no[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyphenyl]-2-(N-methyl-3-hydroxypropylamino)-5-(

3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-cyclopropylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-(N-methylisopropylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-2-(N-methylcyclopropylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethylamino-6-carboxy-7[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-7[2-(3-methoxypropyl)-4-methoxyphenyl]cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7[2-(2-Acetoxymethylcarbonylethyl)-4-methoxyphenyl]-6-carboxy-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-hydroxymethylcarbonylethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(3-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(3-carboxy-2-propylmethyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-isopropylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethylamino-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isobutylamino-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-cyclopentylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,65R,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)Propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)isopropylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)ethylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-2-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-2-(N,N-diethylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(ethyl)propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-(N,N-diethylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(ethyl)propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-(4-Hydroxybutylamino)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-6-methoxycarbonyl-7[2-(2-methoxycarbonylpropyl)-4-methoxyphenyl]cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isobutyl-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Butyl-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-cyclopentyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methylisopropylamino)-5-(3,4-meth-

ylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(ethyl)isopropylamino]-5-(3,4-methyl endioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-6-methoxy-carbonyl-cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino]-5-(3,4-methyl endioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxyethyl)-4-methoxyphenyl]-2[N-(methyl)ethylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-sec-Butylamino-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(3-carboxy-2-methylpropyl)-4-methoxyphenyl]-2-propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-tert-Butoxycarbonyl-7[2-(2-methoxycarbonyl-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-2-(1-Ethylpropylamino)-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-tert-butylamino-propylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxy-2-propenyl)-4-methoxyphenyl]-2-isopropylamino]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-cyclohexylamino-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin, oder eine isomer reine Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

6. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Verbindung ist (5RS,6SR,7SR)-6-Carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-2-butyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin und (5RS,6SR,7SR)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin oder eine isomer reine Verbindung davon ist.

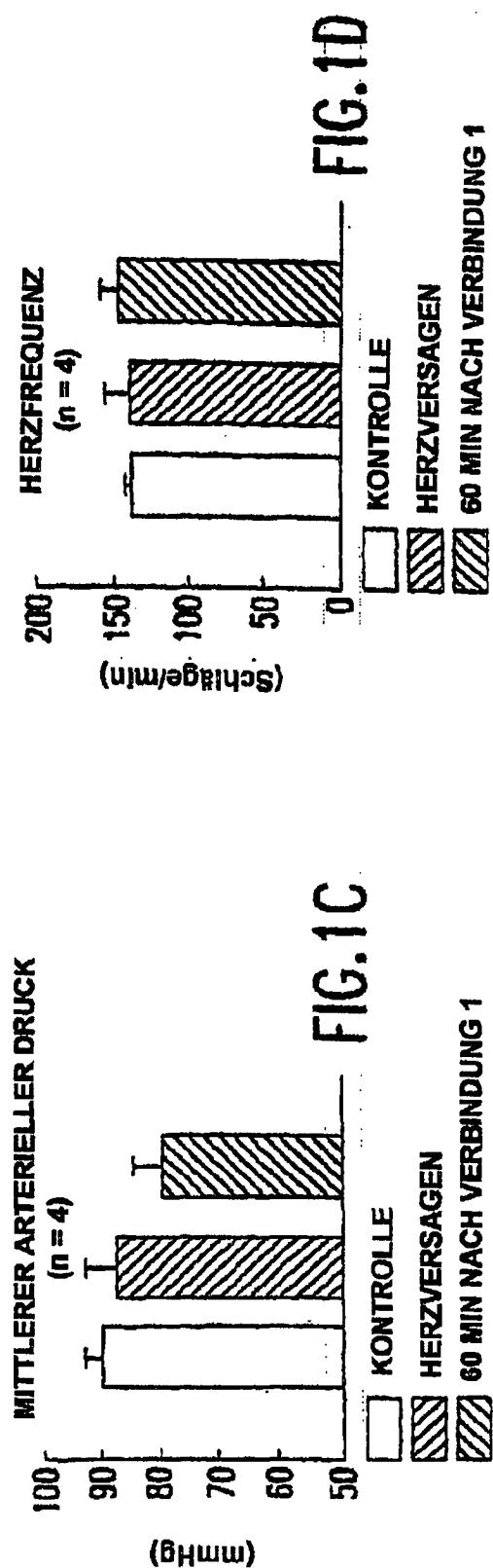
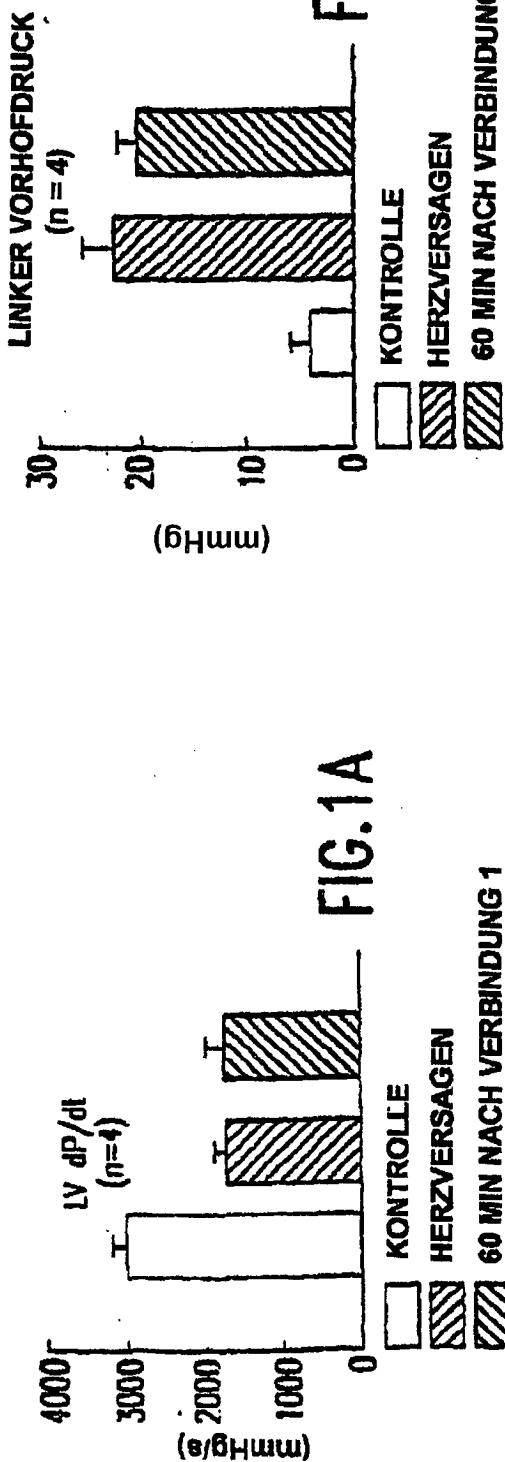
7. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Verbindung ist
 (5R,6S,7S)-2-Butyl-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5R,6S,7S)-2-Butyl-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5S,6R,7R)-2-Butyl-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5S,6R,7R)-2-Butyl-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5R,6S,7S)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5R,6S,7S)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5S,6R,7R)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin oder
 (5S,6R,7R)-2-Isopropylamino-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin.

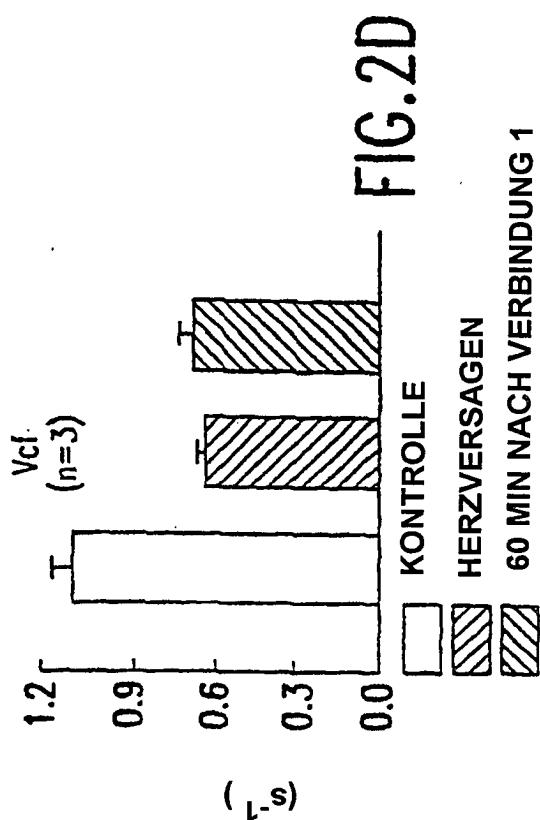
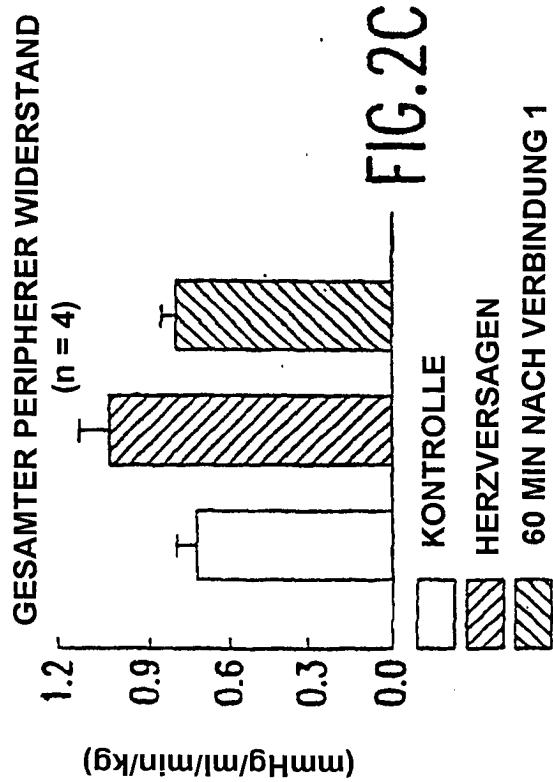
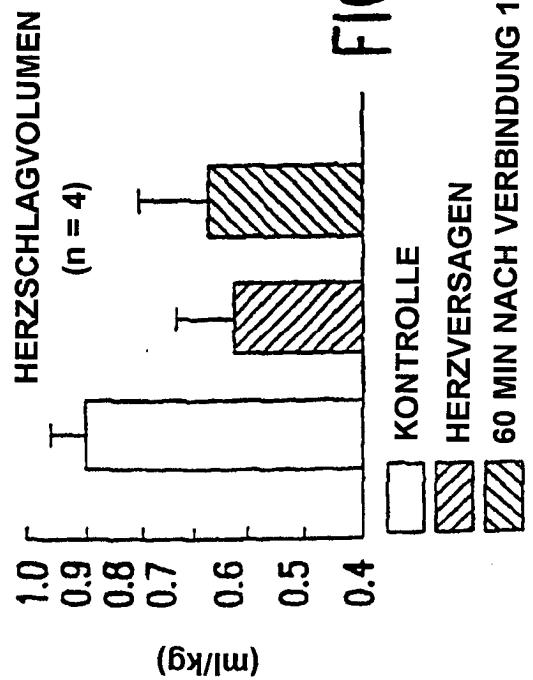
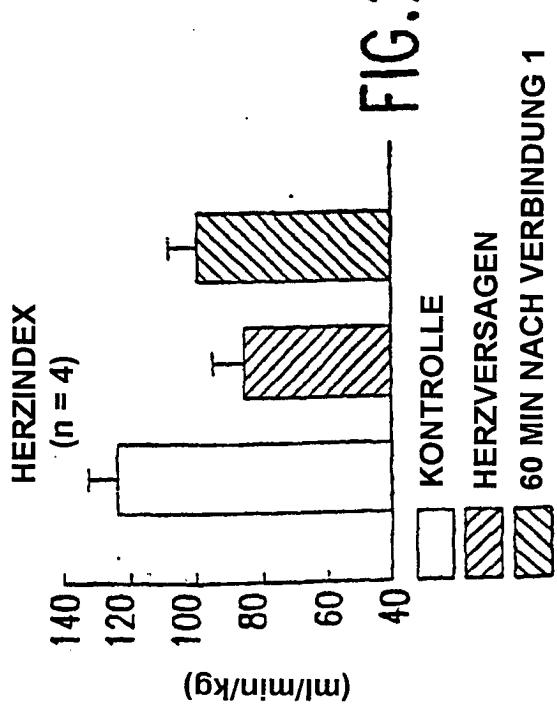
8. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
 (5R,6S,7S)-2-Butyl-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5R,6S,7S)-2-Butyl-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5S,6R,7R)-2-Butyl-6-carboxy-7[(R)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin und
 (5S,6R,7R)-2-Butyl-6-carboxy-7[(S)-2-(2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylendioxyphenyl)cyclopenteno[1,2-b]pyridin.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin das Tier ein Säuger ist.

10. Verwendung nach Anspruch 9, worin das Tier ein Mensch ist.

Es folgen 10 Blatt Zeichnungen





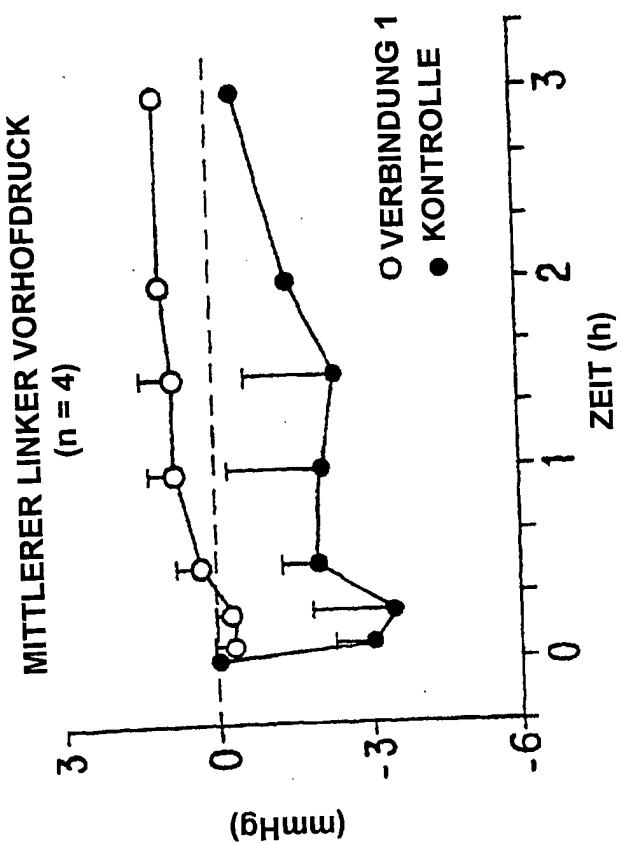


FIG. 3B

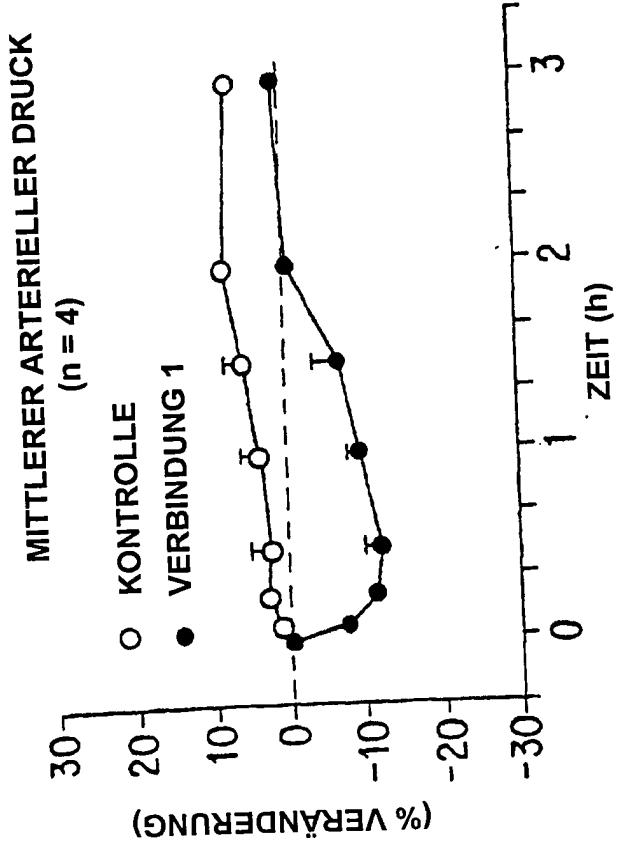


FIG. 3A

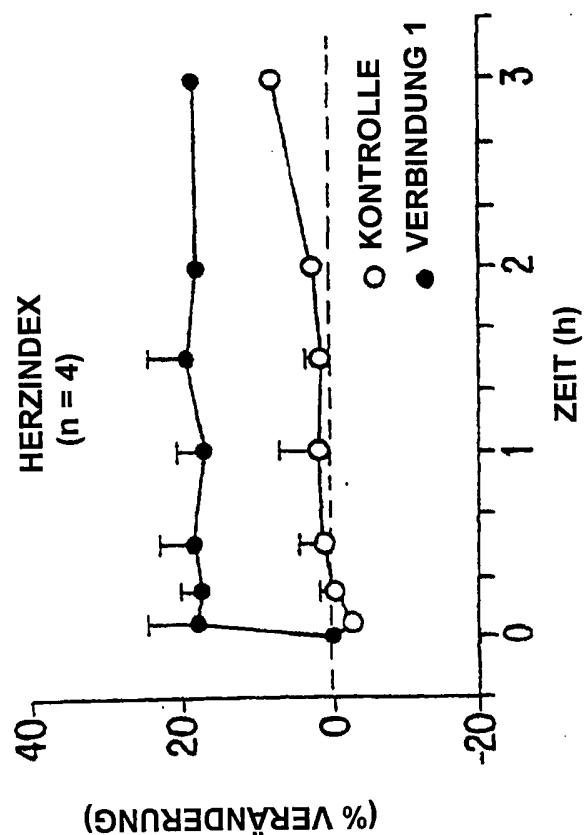


FIG. 3D

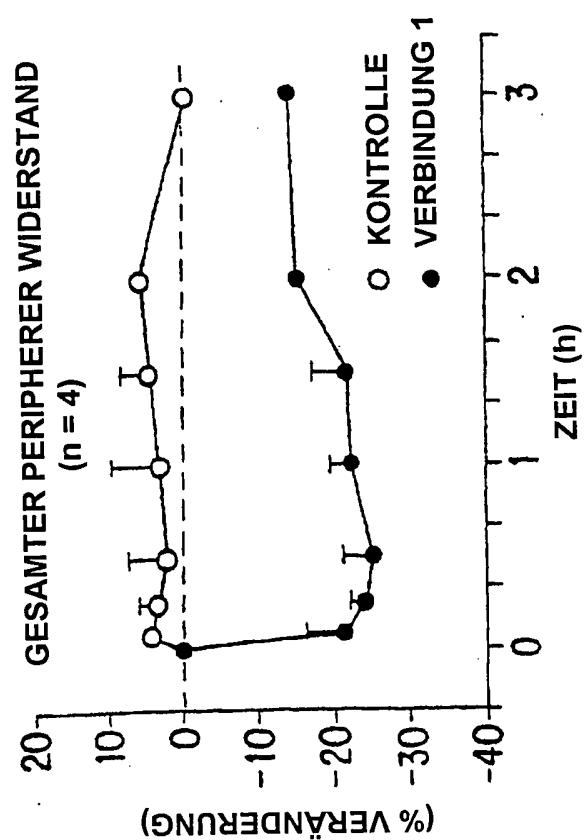


FIG. 3C

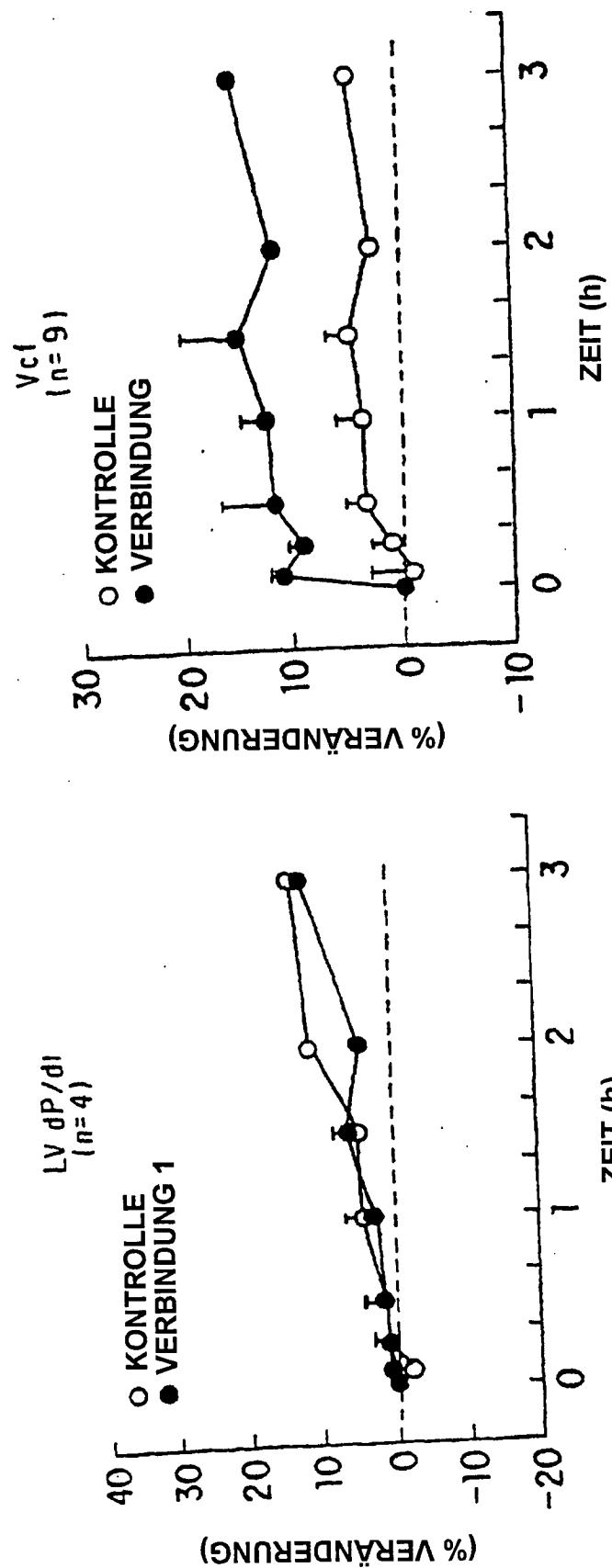
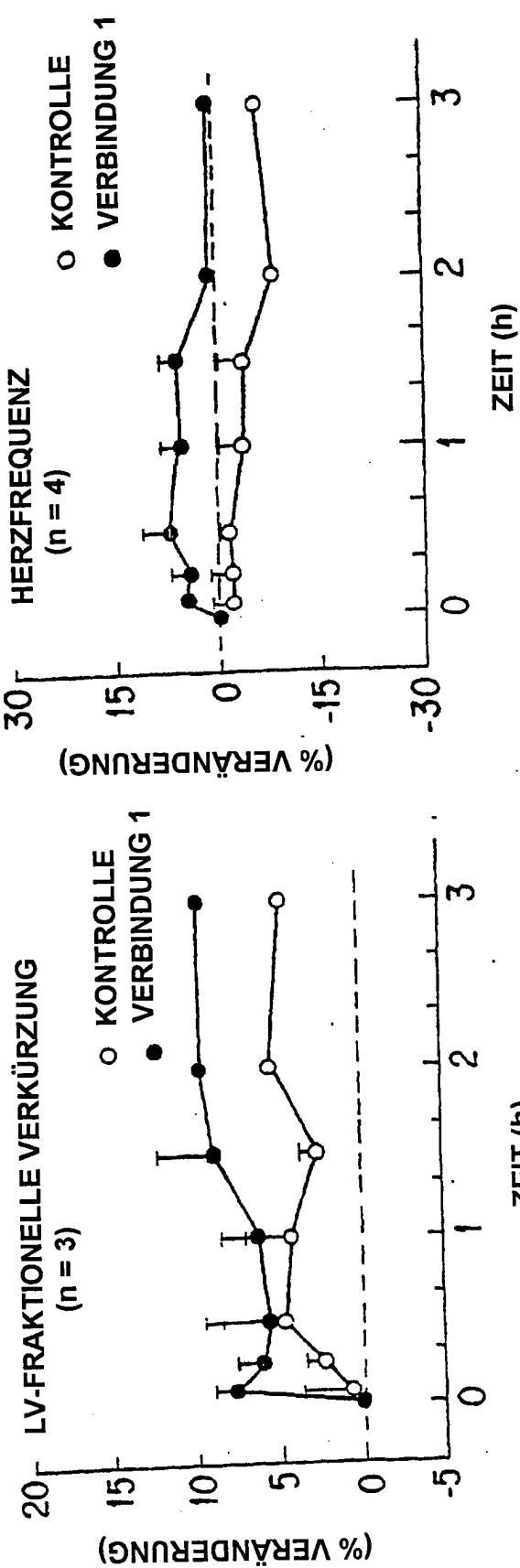
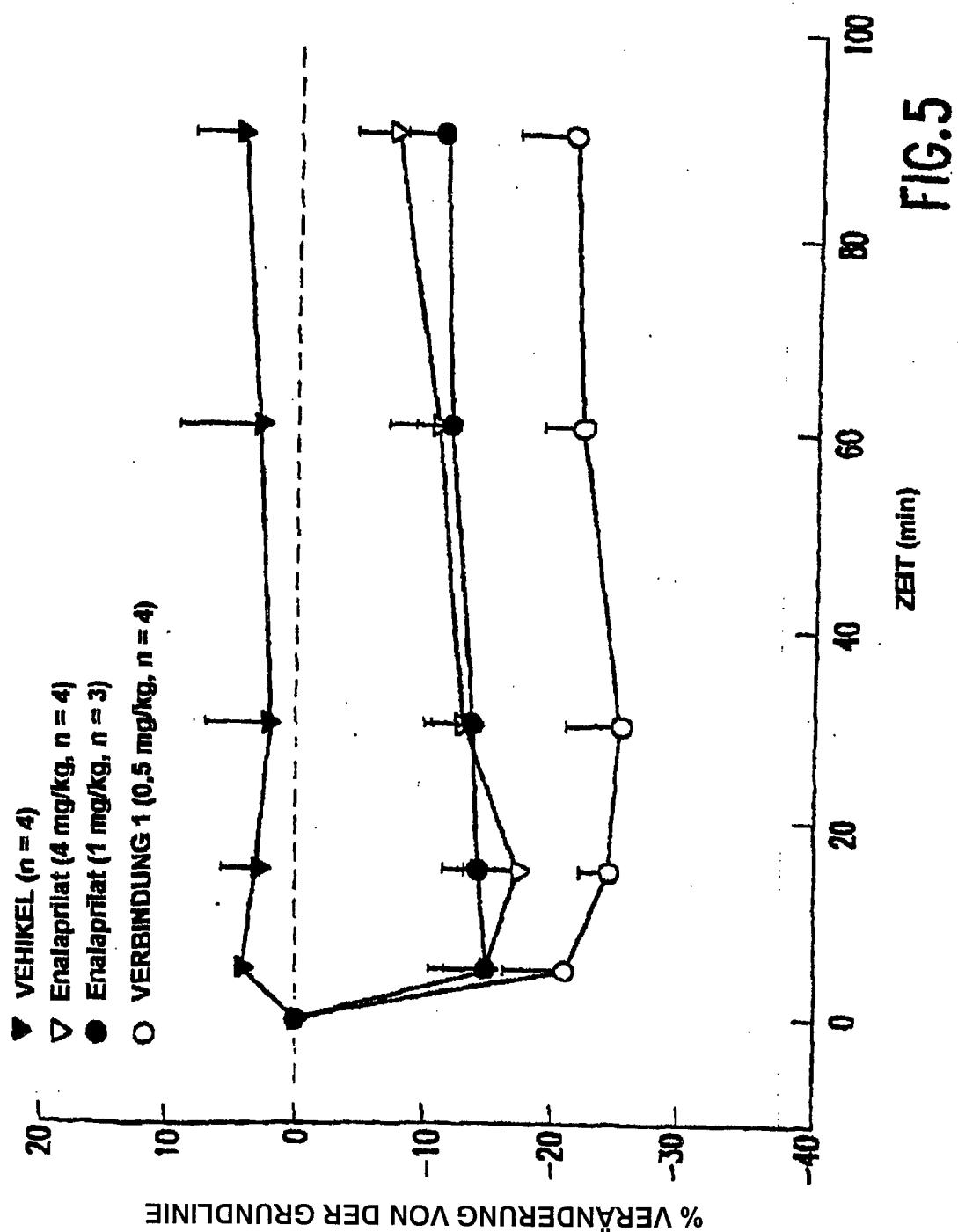
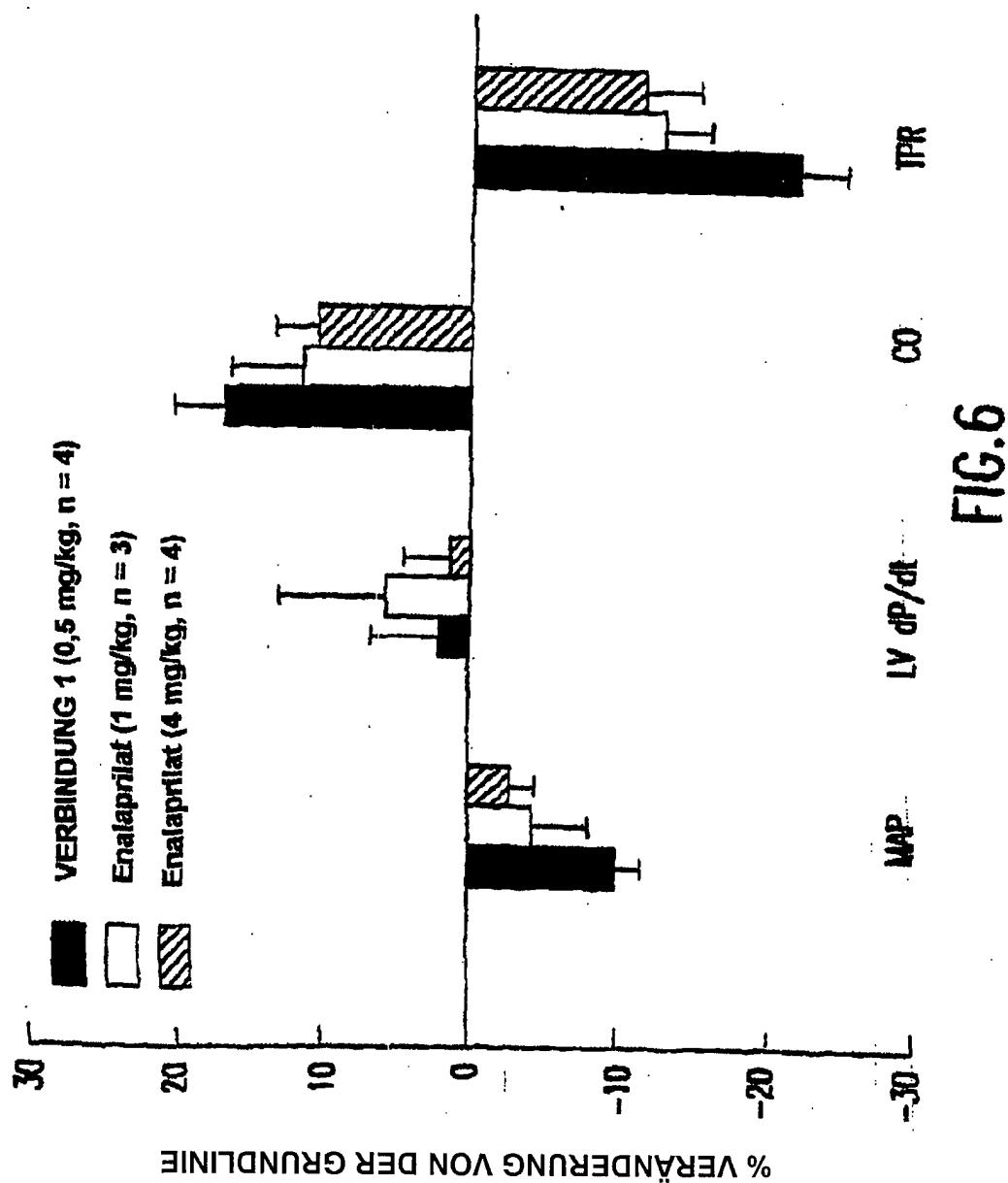


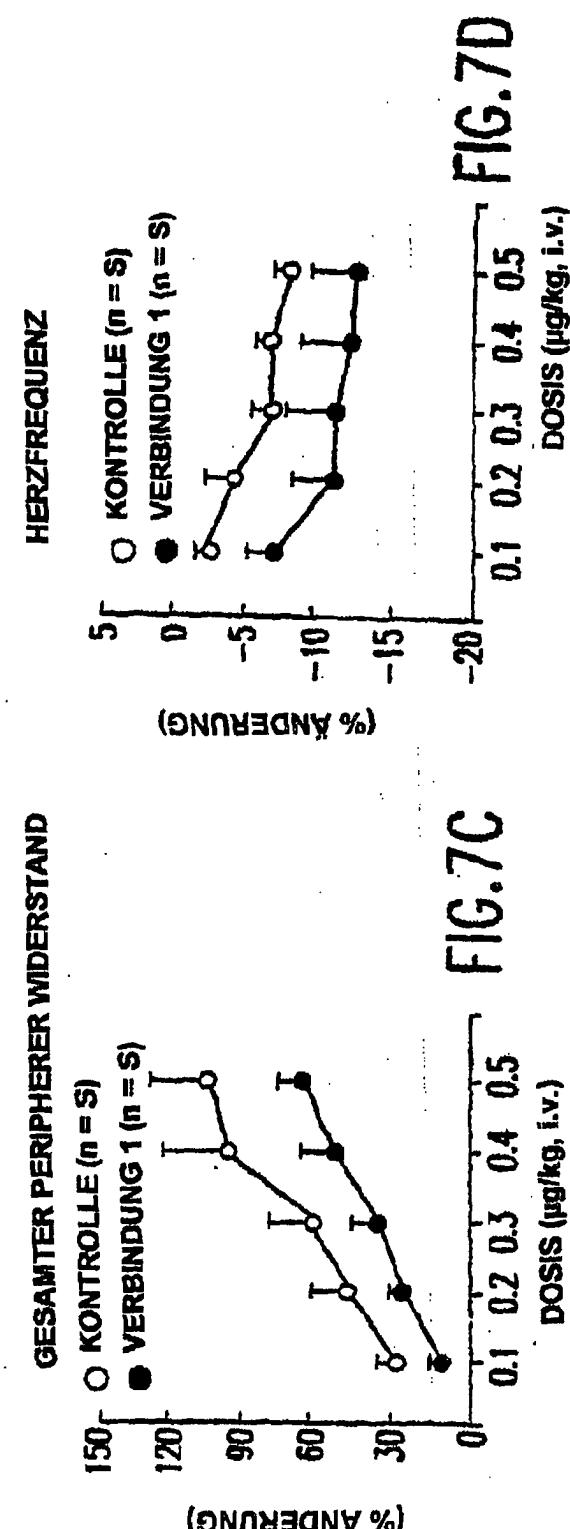
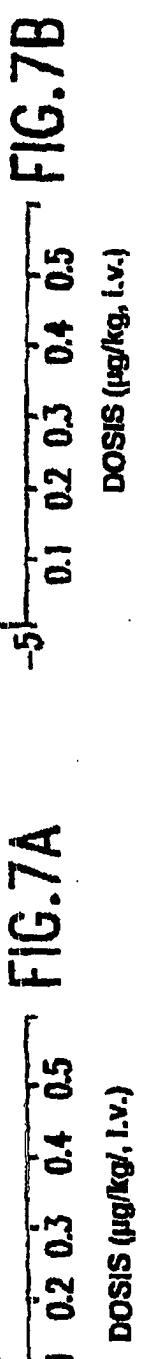
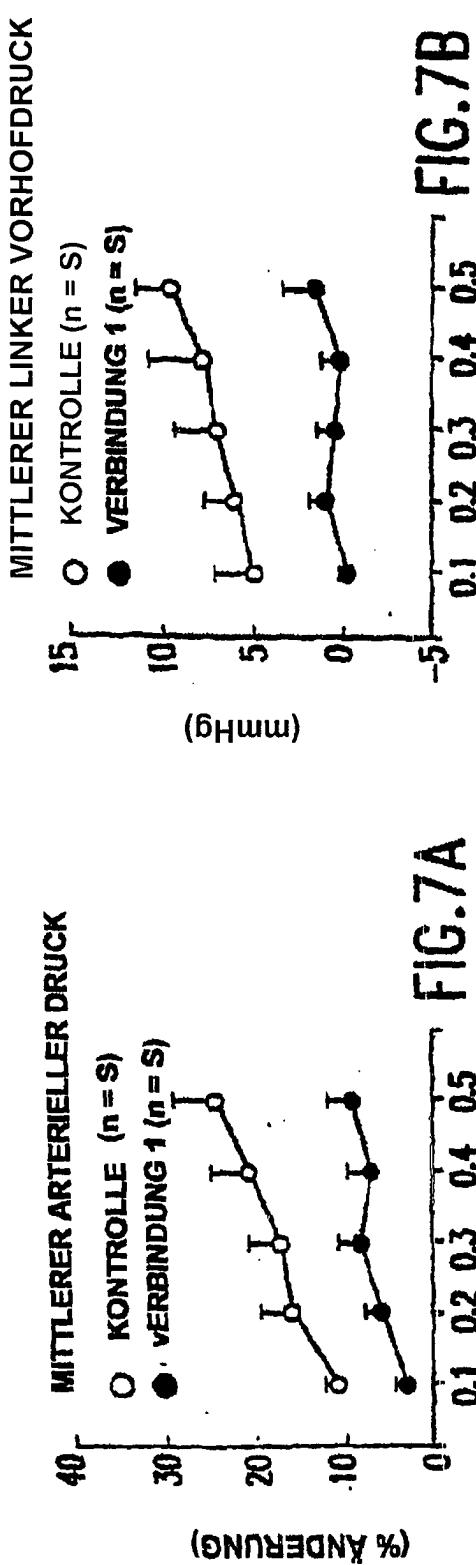
FIG. 4B

FIG. 4A









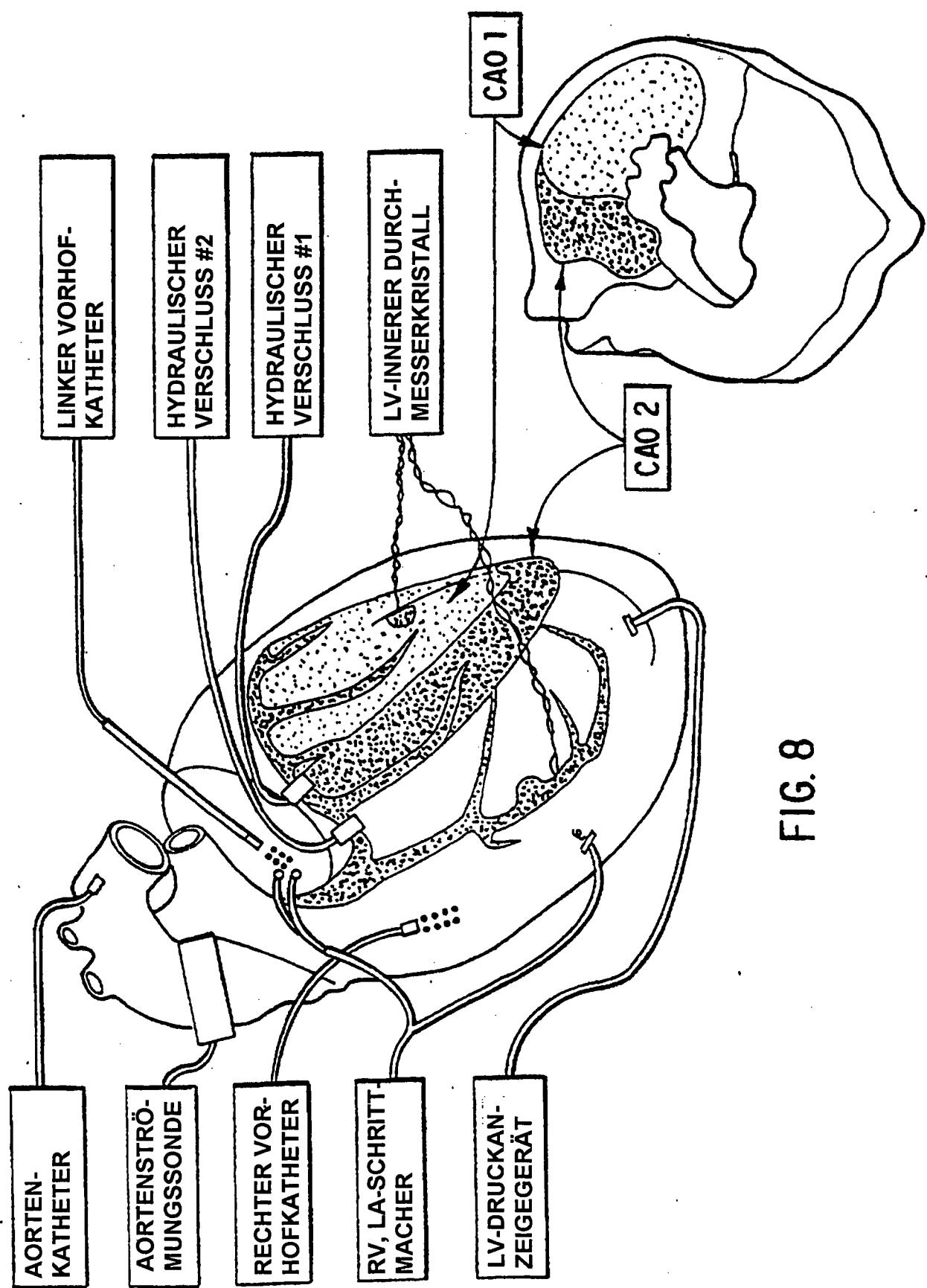


FIG. 8