

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/031447 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: 495/04, A61K 31/505, A61P 9/08

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09935

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. September 2002 (05.09.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 101 48 883.1 4. Oktober 2001 (04.10.2001) DE

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EGGENWEILER, Hans-Michael [DE/DE]; Erbacher Str. 49, 64287 Darmstadt (DE). BAUMGARTH, Manfred [DE/DE]; Sachsenstrasse 53, 64297 Darmstadt (DE). SCHELLING, Pierre [CH/DE]; Bordenbergweg 17, 64367 Mühlthal (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Duererstrasse 10, 63322 Rödermark (DE).

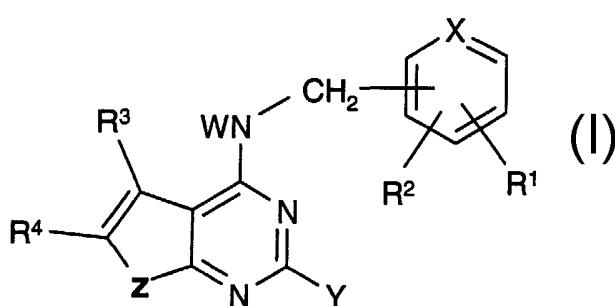
Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: PYRIMIDINDERIVATE



(57) Abstract: Pyrimidine derivatives of formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof, where R¹, R², R³, R⁴, W, X, Y and Z have the meanings given in claim 1, display a phosphodiesterase V inhibition and can be used for treatment of diseases of the coronary circulatory system and for treatment and/or therapy of potency disorders.

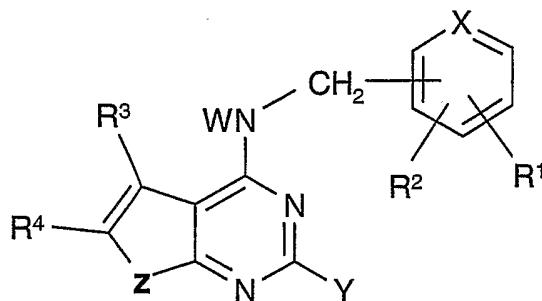
(57) Zusammenfassung: Pyrimidinderivate der Formel (I) sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, worin R¹, R², R³, R⁴, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen eingesetzt werden.

Pyrimidinderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

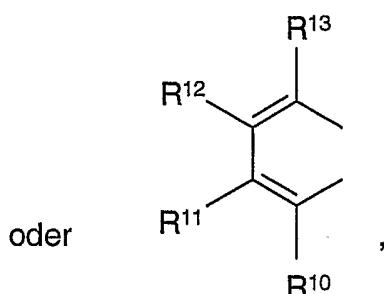
R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, $-O-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,

R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen oder Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

20

25



oder

30

W H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH oder N,

Y $(CH_2)_q-R^7$ oder unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R^5, R^6 oder R^9 ,

Z O, NH oder NA^+ ,

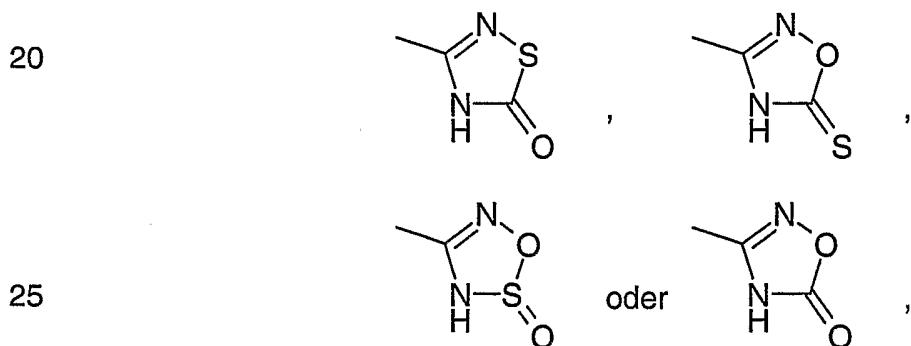
A' Alkyl mit 1-6 C-Atomen, $-CHAr$ oder $-CHAr-A''$,

35

A'' Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

- 2 -

5	R^5	lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch $-CH=CH$ -Gruppen, $-C\equiv C$ -Gruppen, $-O-$, CO, -S-, $-SO-$, SO_2 , -NH- oder -NA- ersetzt sein können,
5	R^6	Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,
10	R^7	einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^{20} , A, Hal oder CF_3 substituierten, gesättigten oder ungesättigten 5-7-gliedrigen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen,
10	R^9	Ar oder $(CH_2)_k-Ar$,
15	R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13}	jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, OA, OH, NH_2 , NHA , NA_2 oder R^{20} ,
15	R^{20}	$-COOH$, $-COOA$, $-CONH_2$, $-CONHA$, $-CONA_2$, -CN, Tetrazol-5-yl, $-S(O)_m A$, $-S(O)_m NH_2$ oder $-S(O)_m OH$,



30	A	Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30	Ar	einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, OH, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 oder CN substituierten Phenylrest,
35	Hal	F, Cl, Br oder I,
35	k, q	jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4,
	m	1 oder 2

- 3 -

und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und

5 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der EP 0920431, EP 0934321,
10 WO 99/28325, WO 99/55708, WO 00/78767 und WO 01/21620 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen
15 Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze
und/oder Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische
Eigenschaften besitzen.

20 Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

25 Im Vergleich zu den Verbindungen aus dem Stand der Technik, weisen die
erfindungsgemäßigen Verbindungen günstigere physikalisch-chemische
Eigenschaften auf. So sind sie besser löslich und werden z.B. bei oraler
Gabe besser resorbiert.

30 Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B.
in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

35 Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden
bestimmt werden, wie sie z.B. in der WO 93/06104 beschrieben sind.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

5 Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 10 1979, 18, 5228) angewendet werden.

15 Die in US 6,043,252 beschriebenen Carbolinderivate sind cGMP-spezifische PDE (PDE V) - Hemmer und eignen sich zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektil Dysfunktion).

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Herzinfarkt, chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, 30 Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen, Entzündungen, Osteoporose, weiterhin zur Behandlung von maligner Hypertonie, Phäochromazytom (catecholaminproduzierender Tumor der Nebennierenrinde), bei peripheren Gefäß(-verschluß)-erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Thrombozytopenie, Ulcus pepticum (gutartiges Darmgeschwür), Darmbewegungsstörungen, perkutaner trans-

- 5 -

luminaler Koronarangioplastie, Karotis Angioplastie, postoperativer Stenose des Koronarbypasses, Vorwehen sowie benigner Prostata-Hyperplasie.

5 Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen.

10 Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

15 Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

20 Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodiesterase V (PDE V)-Hemmern zusammen mit einem zweiten Wirkstoff sind in der WO 00/15639 beschrieben.

Andere Kombinationen kennt man aus der WO 00/15228.

25 Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodiesterase V (PDE V)-Hemmern zusammen mit einem Prostaglandin oder Prostaglandinderivat sind in der WO 00/15639 und WO 0015228 beschrieben.

30 Die Verwendung von (anderen) Phosphodiesterase IV oder V Hemmern in Kombination mit einem Prostaglandin oder Prostaglandinderivat zur lokalen Behandlung von erektiler Dysfunktion ist in der WO 9921558 beschrieben.

35 R.T. Schermuly et al. beschreiben im *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160, 1500-6 (1999), die therapeutische Möglichkeit

Prostaglandin I₂ (PGI₂) in Aerosolform mit systemischen PDE Inhibitoren, vorzugsweise dual-selektiven PDE III/IV Inhibitoren, in niedriger Dosierung bei akutem und chronischen pulmonalem Hochdruck zu verwenden.

- 5 In *Pneumologie* (54, Suppl. 1, S42, 2000) wird von R. Schermuly et al. der Einfluß der PDE V-Inhibierung auf die durch Prostacyclin induzierte Vaso-
relaxation bei experimenteller pulmonaler Hypertonie beschrieben.
- 10 Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodi-
esterase V (PDE V)-Hemmern zusammen mit Calcium-Antagonisten (=
Calciumkanalblocker) sind in der WO 00/15639 beschrieben.
- 15 Kombinationen von PDE V – Hemmern mit Endothelin-Rezeptor-
Antagonisten sind z.B in der WO 99/64004 beschrieben.
- 20 Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodi-
esterase V (PDE V)-Hemmern zusammen mit einem Nitrat sind in der WO
00/15228 beschrieben.
- 25 Die bekannte Kontraindikation der Gabe von Nitraten bei gleichzeitiger
Einnahme von PDE V – Hemmern bei der Indikation erektiler Dysfunktion
ist z.B. in der WO 00/10542 beschrieben. Gleichzeitig wird dort jedoch of-
fenbart, daß Nitrat als antianginöse Mittel verabreicht werden können,
obwohl gleichzeitig Phosphodiesterase V – Hemmer zur Behandlung erek-
tiler Dysfunktion eingesetzt werden.
- 30 Weiter werden dort pharmazeutische Zubereitungen beschrieben, die so-
wohl ein Nitrat als auch einen Phosphodiesterasehemmer enthalten, zur
Anwendung in der Therapie erektiler Dysfunktion und/oder in der Therapie
von Herz- /Kreislauferkrankungen bei gleichzeitigem Vorliegen der jeweils
anderen Indikation.
- 35 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der
Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als

- 7 -

Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

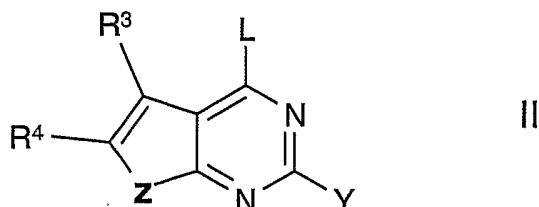
5 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

10 dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

15



20

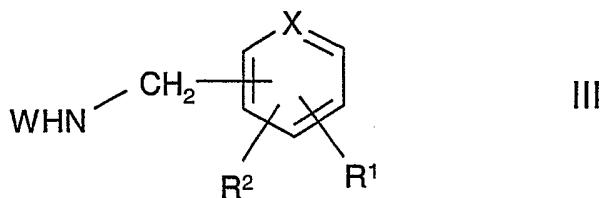
worin

Y, Z, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

25

mit einer Verbindung der Formel III

30



35

worin

X, W, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

5

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

10

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

15

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

20

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßigen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

25

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßigen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßigen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

30

35

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

5 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, W, X, Y, Z und L die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht 10 ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 15 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

A bedeutet weiterhin Alkenyl mit 2-6 C-Atomen, z.B. Vinyl oder Propenyl.

A bedeutet ferner einen halogenierten Alkylrest, wie z.B. Trifluormethyl.

20 A' bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, -CHAr oder -CHAr-A", wobei Ar vorzugsweise Phenyl bedeutet.

A" bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

25 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

X bedeutet vorzugsweise CH, ferner N.

30 Die Reste R¹ und R² können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder 35 Propoxy.

R¹ bedeutet insbesondere 3-H, 3-Cl oder 3-Methoxy.

- 10 -

R^2 bedeutet insbesondere 4-H, 4-Chlor oder 4-Methoxy.

R^1 und R^2 zusammen bedeuten insbesondere $-OCH_2O-$.

Der Heterocyclus in R^7 bedeutet vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl oder Pyrazinyl.

R^3 und R^4 bedeuten zusammen vorzugsweise $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ oder $-CH=CH-CH=CH-$.

R^5 bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylrest vorzugsweise z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, lineares oder verzweigtes Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl bedeutet.

R^5 bedeutet ferner z.B. But-2-en-yl oder Hex-3-en-yl.

Ganz besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, wobei vorzugsweise eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt ist.

R^6 bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

- 11 -

R^6 bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise mit 5-7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

5 R^7 bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

10

15

20

25

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

30 R^7 kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-

35

- 12 -

- Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 5 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.
- 10 R⁷ bedeutet ganz besonders bevorzugt Piperidyl, Pyrrolidinyl oder pipera-
- zinyl.

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ bedeuten ganz besonders bevorzugt H.

- 15 Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethyl- 20 amino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino- carbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.
- 25 Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl.

30 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. 35 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis In ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen

und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- 5 in Ia X CH bedeutet;
- 10 in Ib R⁹ einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA, CN, NHO₂A, N(SO₂A)₂ oder SO₂A substituierten Phenylrest bedeutet;
- 15 in Ic Y ein- oder zweifach durch COOH, COOA oder -S(O)_mA substituiertes Phenyl, 1-Piperidinyl, Piperazinyl oder Cylohexyl bedeutet;
- 20 in Id R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal, R¹ und R² zusammen -O-CH₂-CH₂- oder -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-, Y ein- oder zweifach durch COOH, COOA oder -S(O)_mA substituiertes Phenyl, 1-Piperidinyl, Piperazinyl oder Cylohexyl bedeuten;
- 25 in Ie R³ und R⁴ zusammen -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- oder -CH=CH-CH=CH-, R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, OA oder Hal, R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit -CH₂-O-CH₂-, Y ein- oder zweifach durch COOH, COOA oder -S(O)_mA substituiertes Phenyl, 1-Piperidinyl, Piperazinyl oder Cylohexyl bedeuten;
- 35 in If Y einfach durch COOH oder COOA substituiertes Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclo-

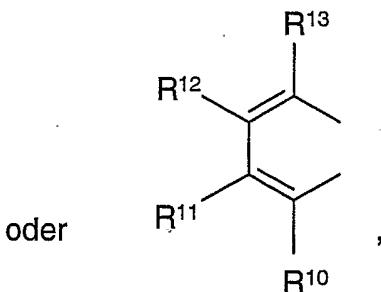
- 14 -

hexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen bedeutet;

5	in Ig	Y	durch COOH, COOA, CONH ₂ , CONA ₂ , CONHA oder -S(O) _m A substituiertes R ⁵ oder R ⁶ bedeutet;
10	in Ih	Y	durch -(CH ₂) _n -R ²⁰ substituiertes R ⁵ , R ⁶ oder R ⁹ ,
		R ⁵	Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
		R ⁹	Phenyl oder Benzyl,
		n	0 oder 1,
		R ²⁰	COOH, COOA, CONH ₂ , CONA ₂ , CONHA oder -S(O) _m A
15			bedeuten;
20	in II	X	CH,
		Y	durch -(CH ₂) _n -R ²⁰ substituiertes R ⁵ , R ⁶ oder R ⁹ ,
		R ⁵	Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
		R ⁹	Phenyl oder Benzyl,
		n	0 oder 1,
		R ²⁰	COOH oder COOA,
			bedeuten;
25	in Ij	X	CH,
		Y	durch -(CH ₂) _n -R ²⁰ substituiertes R ⁵ , R ⁶ oder R ⁹ ,
		Z	NH oder NHA ¹ ,
30		R ⁵	Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
		R ⁹	Phenyl oder Benzyl,
		n	0 oder 1,
		R ²⁰	COOH oder COOA,
			bedeuten;
35	in Ik	X	CH,

	Y	durch $-(CH_2)_n-R^{20}$ substituiertes R ⁵ , R ⁶ oder R ⁹ ,
	Z	O,
	R ⁵	Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
5	R ⁹	Phenyl oder Benzyl,
	n	0 oder 1,
	R ²⁰	COOH oder COOA, bedeuten;
10	in II	X CH, Y durch $-(CH_2)_n-R^{20}$ substituiertes R ⁵ , R ⁶ oder R ⁹ ,
	Z	NH oder NHA',
	R ³ und R ⁴	zusammen Alkylen mit 3-4 C-Atomen,
15	R ⁵	Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
	R ⁹	Phenyl oder Benzyl,
	n	0 oder 1,
	R ²⁰	COOH oder COOA, bedeuten;
20	in Im	X CH, Y durch $-(CH_2)_n-R^{20}$ substituiertes R ⁵ , R ⁶ oder R ⁹ ,
	Z	O,
25	R ³ und R ⁴	zusammen Alkylen mit 3-4 C-Atomen,
	R ⁵	Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
	R ⁹	Phenyl oder Benzyl,
	n	0 oder 1,
30	R ²⁰	COOH oder COOA, bedeuten;
35	in In	R ¹ , R ² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal, R ¹ und R ² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH ₂ -CH ₂ - , -CH ₂ -O-CH ₂ - , -O-CH ₂ -O- oder

- 16 -

		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-,
	R ³ , R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,
	R ³ und R ⁴	zusammen auch Alkylen oder Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
5		
10		
		
	oder	,
15	W	H,
	X	CH oder N,
	Y	(CH ₂) _q -R ⁷ oder unsubstituiertes oder einfach durch (CH ₂) _n R ²⁰ substituiertes R ⁵ , R ⁶ oder R ⁹ ,
	Z	O, NH oder NA ¹ ,
20	A'	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, -CHAr oder -CHAr-A'',
	A''	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	R ⁵	lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
	R ⁶	Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,
	R ⁷	einen unsubstituierten oder einfach durch R ²⁰ , A, Hal oder CF ₃ substituierten, gesättigten oder ungesättigten 5-7-gliedrigen Heterocyclus mit 1-2 N-Atomen,
25	R ⁹	Ar oder (CH ₂) _k -Ar,
	R ¹⁰ , R ¹¹ ,	
30	R ¹² , R ¹³	H,
	R ²⁰	-COOH, -COOA oder -S(O) _m A,
	A	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
35	Ar	Phenyl,
	Hal	F, Cl, Br oder I,

- 17 -

k, q jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4,
m 1 oder 2
und
n 0, 1, 2 oder 3
bedeuten;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solyate.

- 10 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

15

20 In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R^1 , R^2 und X die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

25 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

30 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

5 Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

5

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden 10 hergestellt werden.

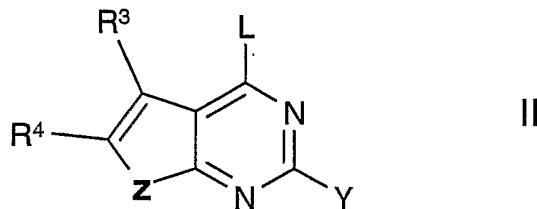
10

Die Verbindungen der Formel II werden in der Regel aus den entsprechenden 2-Amino-indol- oder 2-Aminofuranderivaten hergestellt.

15

Die Herstellung von Verbindungen der Formel II

20



worin

25 Z NH oder NHA',

L Cl,

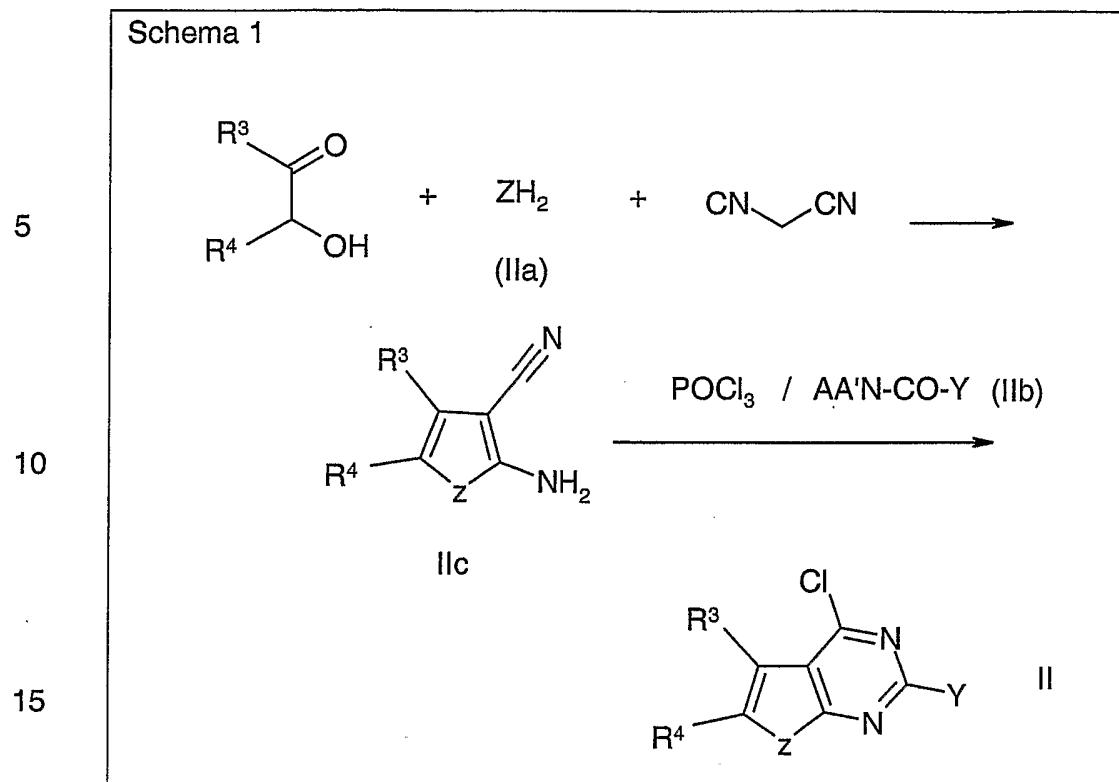
Y unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁹,

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,

30 R³ und R⁴ zusammen auch Alkylen oder Alkylen mit 3-5 C-Atomen, bedeuten, und n, R²⁰, R⁵, R⁶ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35 erfolgt z.B. analog nachstehendem Schema 1

- 19 -



In allen Formeln des Schema 1 bedeuten

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,

R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen oder Alkyliden mit 3-5 C-Atomen.

In den Verbindungen der Formel IIa bedeutet Z NH oder NA', wobei A' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

In den Verbindungen der Formel IIb bedeutet

25 A,A' jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und

Y unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁹

30 und wobei n , R^{20} , R^5 , R^6 und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

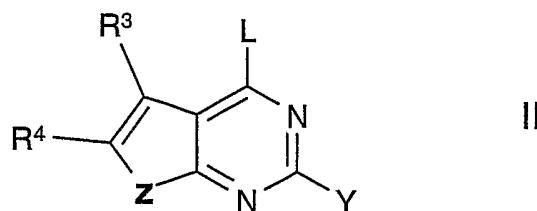
In den Verbindungen der Formel IIc bedeutet Z NH oder NA', wobei A' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

35

Die Herstellung von Verbindungen der Formel II

- 20 -

5



worin

Z O,

10 L Cl,

Y unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁹,15 R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,R³ und R⁴ zusammen auch Alkylen oder Alkylen mit 3-5 C-Atomen bedeuten,und n, R²⁰, R⁵, R⁶ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20 erfolgt z.B. analog nachstehendem Schema 2

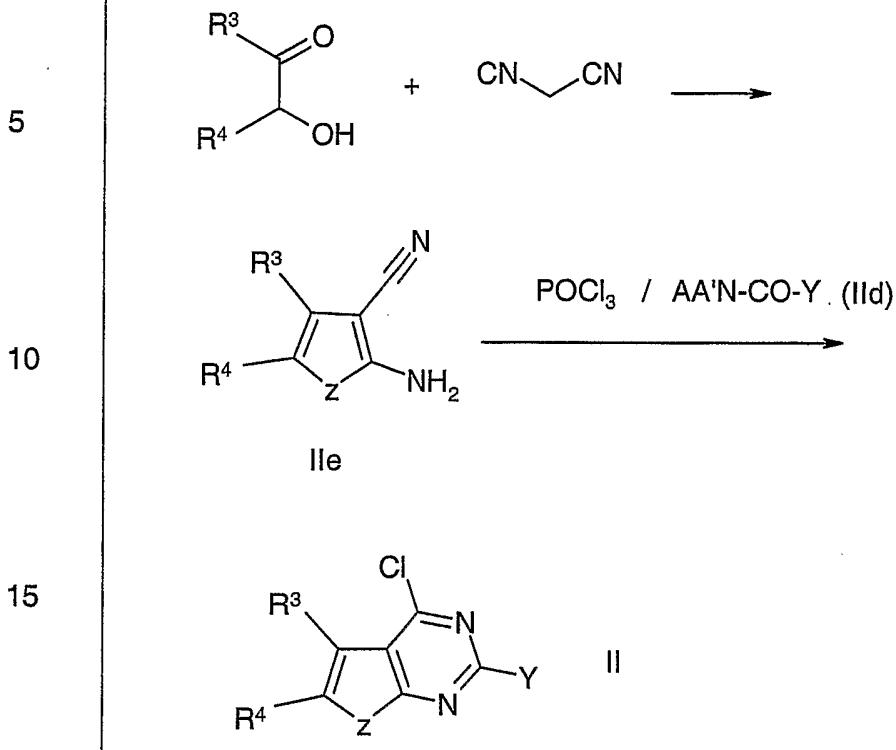
25

30

35

- 21 -

Schema 2

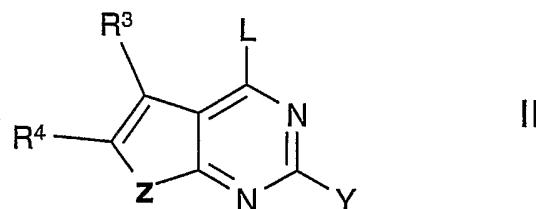


- 20 In allen Formeln des Schema 2 bedeuten
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,
 R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen oder Alkyliden mit 3-5 C-Atomen.
- 25 In den Verbindungen der Formel IId bedeutet
 A, A' jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, und
 Y unsubstituiertes oder einfach durch $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{20}$ substituiertes R^5, R^6 oder R^9 ,
 30 und wobei $n, \text{R}^{20}, \text{R}^5, \text{R}^6$ und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

- 35 In den Verbindungen der Formel IIe bedeutet Z O (Sauerstoff).
 Die Herstellung von Verbindungen der Formel II

- 22 -

5



worin

Z O,

L Cl,

10 Y $(CH_2)_q R^7$, R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen oder Alkylen mit 3-5 C-Atomen bedeuten,15 q, R^7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und wobei R^7 mindestens ein N-Atom enthält, erfolgt z.B. analog nachstehendem Schema 3

20

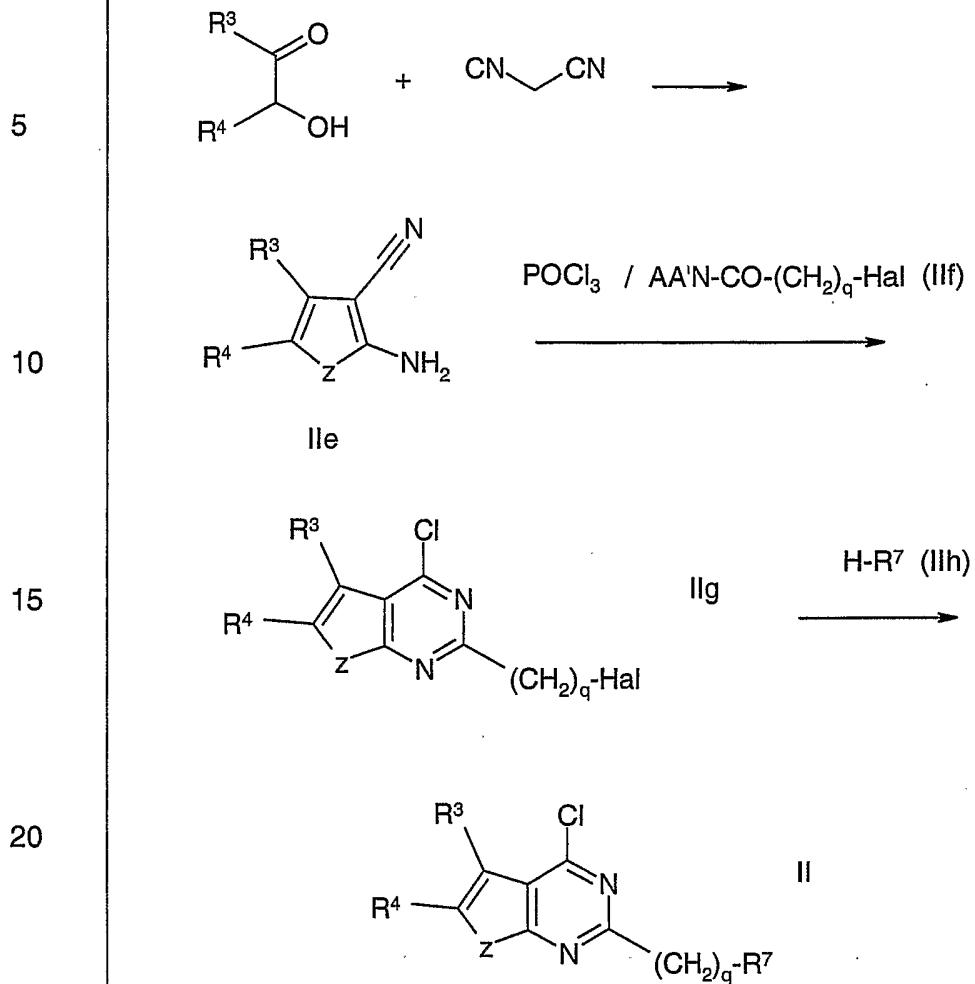
25

30

35

- 23 -

Schema 3



25 In allen Formeln des Schema 3 bedeuten

B^3 B^4 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal

B^3 und B^4 zusammen auch Alkylen oder Alkylen mit 3-5 C-Atomen.

In den Verbindungen der Formel II f bedeutet

30 A,A' jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und

Hal Cledor Br

In den Verbindungen der Formel IIa bedeutet

70

g 0, 1, 2, 3 oder 4

- 24 -

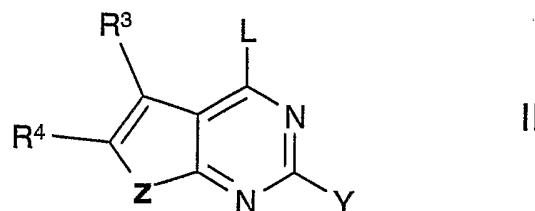
Hal Br oder Cl,

In den Verbindungen der Formel IIh hat R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung, wobei der Heterocyclus mindestens einen substituierbaren Stickstoff enthält.

5

Die Herstellung von Verbindungen der Formel II

10



worin

15

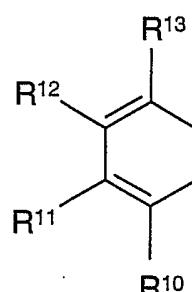
Z NH,

L Cl,

Y unsubstituiertes oder einfach durch (CH₂)_nR²⁰ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁹,

20

R³ und R⁴ zusammen



25

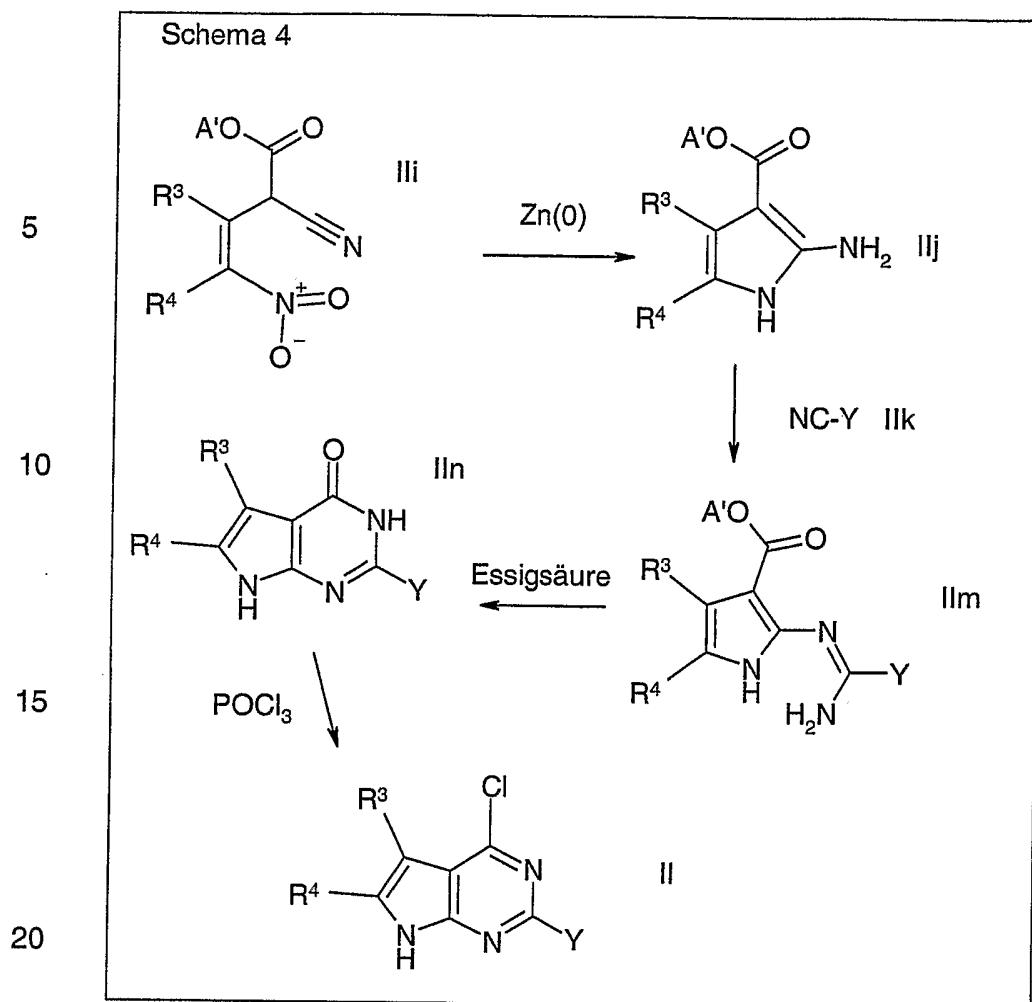
bedeuten,

n, R²⁰, R⁵, R⁶ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, erfolgt z.B. analog nachstehendem Schema 4

30

35

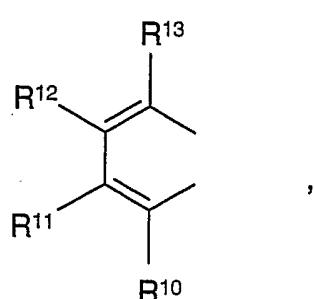
- 25 -



In allen Formeln des Schema 4 bedeuten

25

R³ und R⁴ zusammen



wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

35

Die Herstellung der Verbindungen der Formel III erfolgt z.B. analog I.T.

Fordes, C.N. Johnson, M. Thompson, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2, 275-282 (1992).

5 In den Verbindungen der Formel III bedeutet A' Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen.

In den Verbindungen der Formel IIj bedeutet A' Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen.

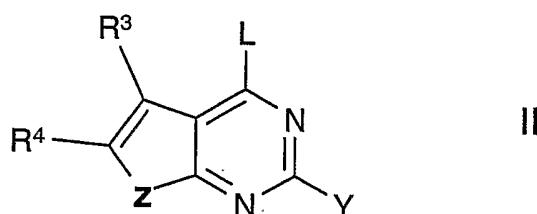
10 In den Verbindungen der Formel IIk bedeutet Y unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 , wobei n, R^{20} , R^5 , R^6 und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15 In den Verbindungen der Formel IIl bedeutet A' Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und Y bedeutet unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 , wobei n, R^{20} , R^5 , R^6 und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

20 In den Verbindungen der Formel IIIn bedeutet Y unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 , wobei n, R^{20} , R^5 , R^6 und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel II

25



worin

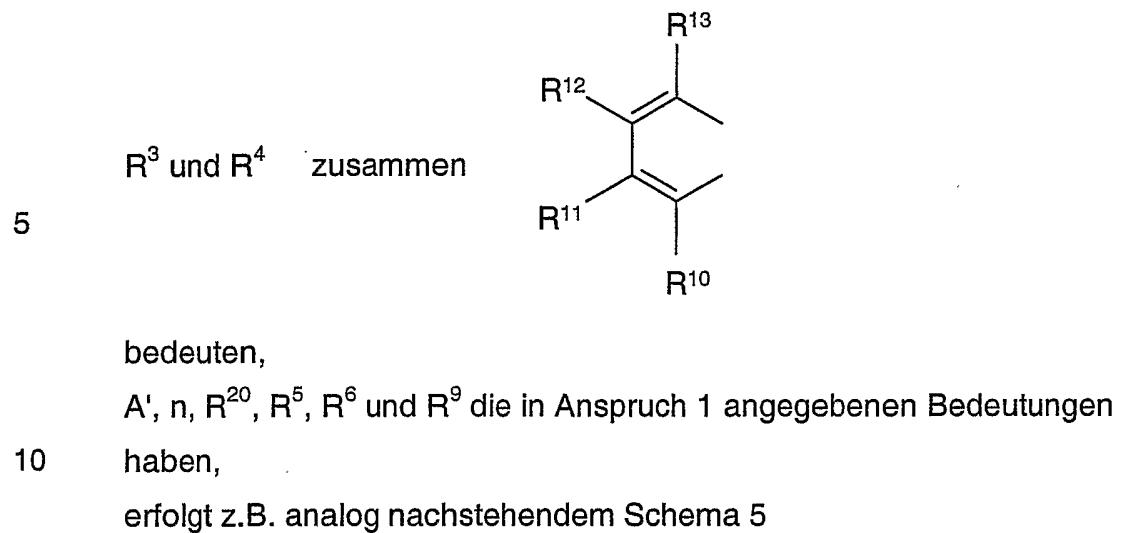
30 Z NA',

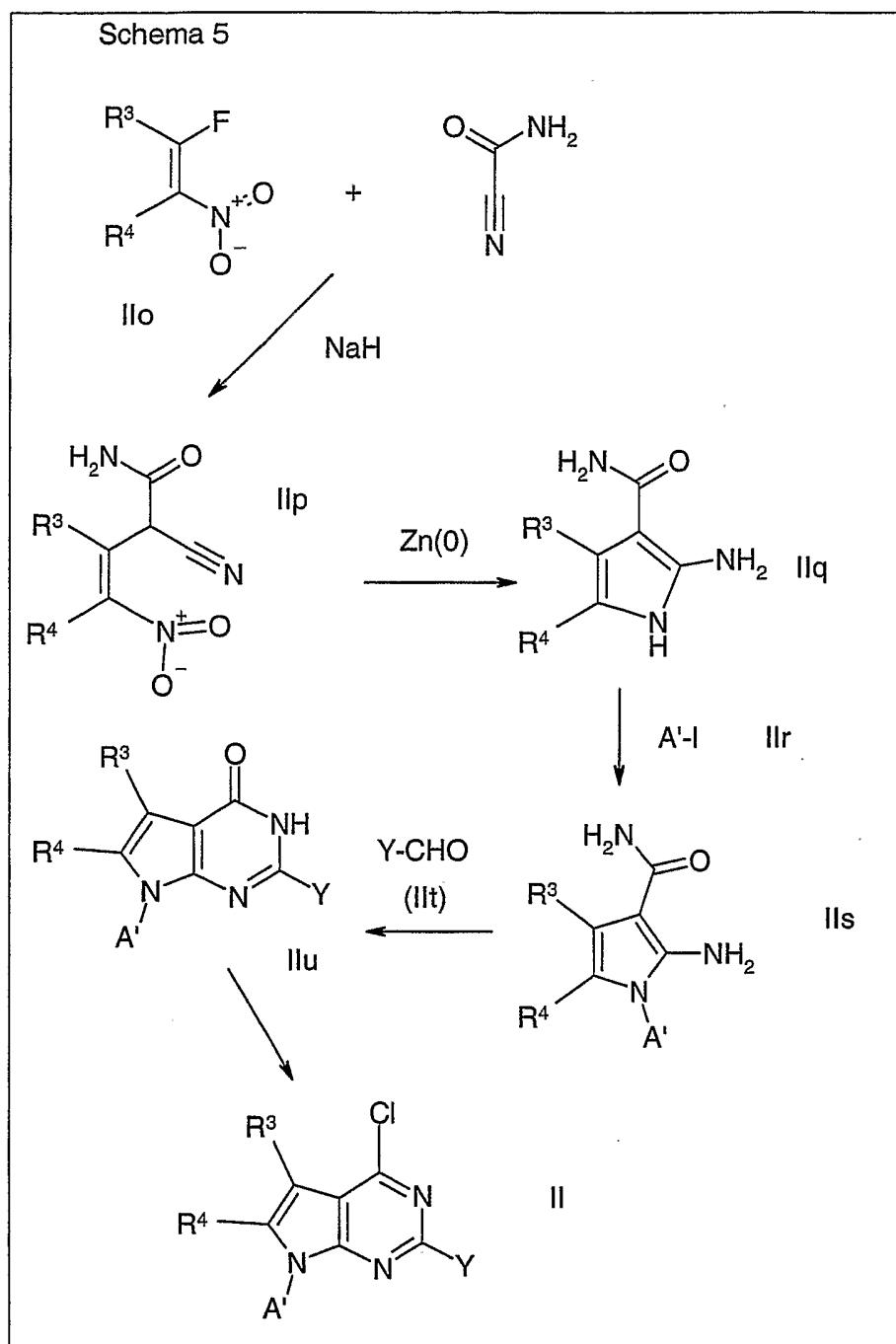
L Cl,

Y unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 ,

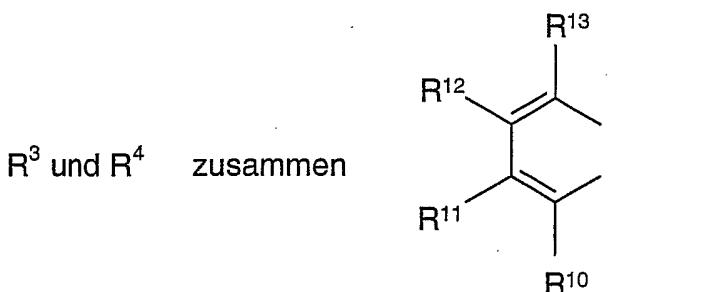
35

- 27 -





In allen Formeln des Schema 5 bedeuten



wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

10 In den Verbindungen der Formeln IIs und IIu hat A' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung.

In Verbindung II¹ bedeutet Y unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁹, wobei n, R²⁰, R⁵, R⁶ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

30

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-

methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO);
5 Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10 Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

15 Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

20 Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

25 Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

30 So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammonium-salz umgewandelt werden.

35 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanol-amin.

- Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfinsäure, Ethandisulfinsäure, 2-Hydroxyethansulfinsäure, Benzolsulfinsäure, p-Toluolsulfinsäure, Naphthalin-mono- und -disulfinsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
- Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.
- Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische

oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

5 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische 10 Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylat- 15 polymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff 25 und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

35 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder

anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, 5 Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise 10 ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können 15 sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

20

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen 25 beim Menschen finden.

30

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Herzinfarkt, chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen

35

- 5 nale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Nieren-
10 insuffizienz, Leberzirrhose, zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen, Entzündungen, Osteoporose, zur Behandlung von maligner Hypertonie, Phäochromazytom, peripherer Gefäß(-verschluß)-erkrankungen, Gefäßer-
15 krankungen, Thrombozytopenie, Ulcus pepticum, Darmbewegungsstörun-
20 gen, perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, Karotis Angioplastie, postoperativer Stenose des Koronarbypasses, Vorwehen und benigner Prostata-Hyperplasie.
- 15 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, bei-
20 spielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausschei-
25 dungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.
- 30 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 35 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 5 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

10 und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, 20 Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems, zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen, zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, 25 Herzinfarkt, chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem 30 Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen, Entzündungen, Osteoporose, weiterhin zur Behandlung von maligner Hypertonie, Phäochromazytom (catecholaminproduzierender Tumor der Nebennierenrinde), bei peripheren Gefäß(-verschluß)- 35 erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Thrombozytopenie, Ulcus pepticum (gutartiges Darmgeschwür), Darmbewegungsstörungen, perkutaner

störungen, perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, Karotis Angioplastie, postoperativer Stenose des Koronarbypasses, Vorwehen sowie benigner Prostata-Hyperplasie, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können zusammen mit anderen Wirkstoffen verwendet werden, wie z.B. mit Vasodilatoren, α -adrenergen Inhibitoren, wie z.B. Phentolamin, Prazocin oder Yohimbin, gemischten α, β -Inhibitoren, wie z.B. Carvedilol, Prostaglandin E1 und Prostacyclin, ACE (Angiotensin Converting Enzyme) - Hemmern, NEP (Neutrale Endopeptidase) - Hemmern, zentral wirksamen dopaminergen Wirkstoffen, wie z.B. Apomorphin, vasoaktiven Intestinalpeptiden, Calciumkanalblockern und Verbindungen wie Thiaziden.

10 Gegenstand der Erfindung sind daher pharmazeutische Formulierungen enthaltend ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat und mindestens eine Verbindung der Formel I.

15 Bevorzugt sind Prostaglandine oder Prostaglandinderivate ausgewählt aus der Gruppe PGE₀, PGA₁, PGB₁, PGF_{1 α} , PGA₂, PGB₂, 19-Hydroxy-PGA₁, 19-Hydroxy-PGB₁, 19-Hydroxy-PGA₂, 19-Hydroxy-PGB₂, PGE₃, PGF_{3 α} , Alprostadil (PGE₁), Dinoprost (PGF₂), Dinoprostone (PGE₂), Epoprostenol 20 Natrium (PGI₂; Prostacyclin Natrium), Gemeprost, Iloprost, Latanoprost, Misoprostol, Sulprostone, Carboprost Thromethamin, Dinoprost Thromethamin, Lipoprost, Metenoprost, Tiaprost.

25 30 Bevorzugt sind besonders Prostaglandine oder Prostaglandinderivate ausgewählt aus der Gruppe Alprostadil (PGE₁), Dinoprost (PGF₂), Dinoprostone (PGE₂), Epoprostenol Natrium (PGI₂; Prostacyclin Natrium), Gemeprost, Iloprost, Latanoprost, Misoprostol, Sulprostone, Carboprost Thromethamin, Dinoprost Thromethamin, Lipoprost, Metenoprost, Tiaprost.

35

Besonders bevorzugt ist PGE₁ oder Prostacyclin, insbesondere bevorzugt ist Prostacyclin.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend einen Calcium-Antagonisten und mindestens eine Verbindung der Formel I.
- 10 Bevorzugt sind Calcium-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe der selektiven und nicht-selektiven Calcium-Antagonisten.
- 15 Bevorzugt sind selektive Calcium-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe der Dihydropyridinderivate, Phenylalkylaminderivate, Benzothiazepinderivate und anderen selektiven Calcium-Antagonisten.
- 20 20 Dihydropyridinderivate sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Amlodipine, Felodipine, Isradipine, Nicardipine, Nifedipine, Nimodipine, Nisoldipine, Nitrendipine, Lacidipine, Nilvadipine, Manidipine, Barnidipine, Lercanidipine.
- 25 Die Phenylalkylaminderivate sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Verapamil, Gallopamil.
- 30 30 Die Benzothiazepinderivate bedeuten vorzugsweise Diltiazem.
- 35 Die anderen selektiven Calcium-Antagonisten bedeuten vorzugsweise Mibepradil.
- 40 Die nicht-selektiven Calcium-Antagonisten sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Fendiline, Bepridil, Lidoflazine, Perhexiline.
- 45 45 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend ein Antithromboticum und mindestens eine Verbindung der Formel I.

Unter den Begriff Antithrombotica fallen auch sogenannte Antikoagulantien und Blutplättchenaggregationshemmer (Thrombozytenaggregationshemmer).

5 Bevorzugte Antithrombotica sind Vitamin K Antagonisten, Heparinverbindungen, Thrombozytenaggregationshemmer, Enzyme, Faktor Xa Inhibitoren, Faktor VIIa Inhibitoren und andere antithrombotische Agenzien.

10 Bevorzugte Vitamin K Antagonisten sind ausgewählt aus der Gruppe Dicoumarol, Phenindione, Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol, Ethyl-biscoumacetat, Clorindione, Diphenadione, Tioclomarol.

15 Bevorzugte Heparinverbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe Heparin, Antithrombin III, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Danaparoid, Tinzaparin, Sulodexide.

20 Bevorzugte Thrombozytenaggregationshemmer sind ausgewählt aus der Gruppe Ditazole, Cloricromen, Picotamide, Clopidogrel, Ticlopidine, Acetylsalicylsäure, Dipyridamole, Calcium carbassalat, Epoprostenol, Indobufen, Iloprost, Abciximab, Tirofiban, Aloxiprin, Intrifiban.

25 Bevorzugte Enzyme sind ausgewählt aus der Gruppe Streptokinase, Alteplase, Anistreplase, Urokinase, Fibrinolysin, Brinase, Reteplase, Saruplase.

30 Bevorzugte Antithrombotica sind weiterhin die Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Bevorzugte Verbindungen sind z.B. beschrieben in EP 0 623 615 B1 auf Seite 2 oder in der EP 0 741 133 A2 Seite 2, Zeile 2 bis Seite 4 Zeile 56.

35 Bevorzugte Faktor Xa- und VIIa-Inhibitoren sind z.B.

die in WO 9916751, WO 9931092, WO 9957096, WO 0012479, WO 0020416, WO 0040583, WO 0051989 beschriebenen Verbindungen der Formel I.

5 Andere bevorzugte Faktor Xa Inhibitoren sind z.B. die in den nachstehenden Dokumenten beschriebenen Verbindungen:

- a) in WO 97/30971, Seite 4, Zeile 5 bis Seite 13, Zeile 19;
- b) in EP 0 921 116 A1, Seite 2, Zeile 1 bis Zeile 51;
- c) in EP 0 540 051 B1, Seite 2, Zeile 41 bis Seite 3, Zeile 14;
- 10 d) in EP 0 798 295 A1, Seite 69, Zeile 10 bis Seite 71, Seite 53;

Bevorzugte andere Verbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe Defibrotide, Desirudin oder Lepirudin.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und mindestens eine Verbindung der Formel I.

20 Bevorzugte Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sind Bosentan, Tezosentan und Sitaxentan (TBC-11251; J.Med.Chem., 40, No.11, 1690-97, 1997).

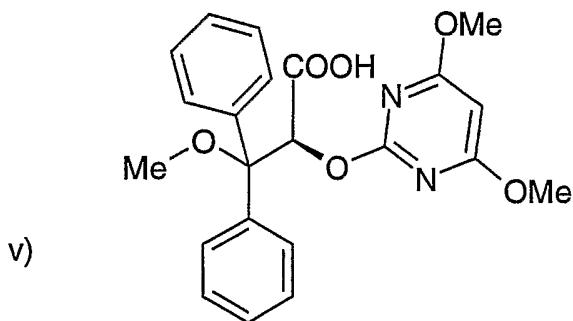
Bevorzugte Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sind somit weiterhin

- a) BMS-193884 (EP 558258),
- 25 b) BMS-207940 (Pharmaprojects (13.06.97)),
- c) BQ-123 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),
- d) SB-209670 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),
- e) SB-217242 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),
- 30 f) SB-209598 (Trends in Pharmacol. Sci., 17, 177-81,1996),
- g) TAK-044 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),
- h) Bosentan (Trends in Pharmacol. Sci., 18, 408-12, 1997),
- i) PD-156707 (J.Med.Chem., 40, No.7, 1063-74, 1997),
- j) L-749329 (Bioorg.Med.Chem.Lett., 7, No.3, 275-280, 1997),
- 35 k) L-754142 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),
- l) ABT-627 (J.Med.Chem., 40, No.20, 3217-27,1997),

- 40 -

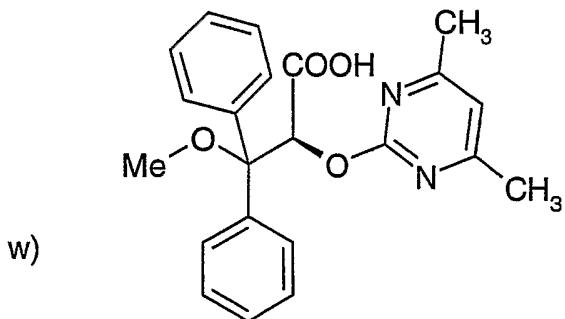
- m) A-127772 (J.Med.Chem., 39, No.5, 1039-1048, 1996),
n) A-206377 (213th American Chemical Society National Meeting, San
Francisco, California, USA, 13 – 17 April 1997, Poster, MEDI 193),
o) A-182086 (J.Med.Chem., 40, No.20, 3217-27, 1997),
5 p) EMD-93246 (211th American Chemical Society National Meeting,
New Orleans, USA, 1996, Poster, MEDI 143),
q) EMD-122801 (Bioorg.Med.Chem.Lett., 8, No.1, 17-22, 1998),
r) ZD-1611 (Trends in Pharmacol. Sci., 18, 408-12, 1997),
10 s) AC-610612 (R&D Focus Drug News (18.05.98)),
t) T-0201 (70th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society,
Chiba, Japan, 22-15 March 1997, Lecture, O-133),
u) J-104132 (R&D Focus Drug News (15.12.97)),
15

20



25

30

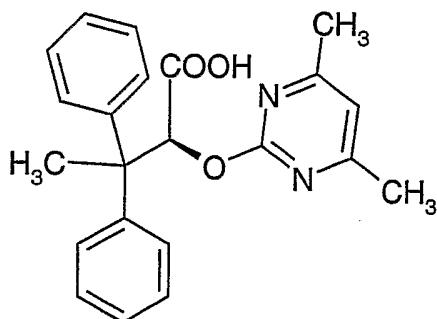


35

- 41 -

5

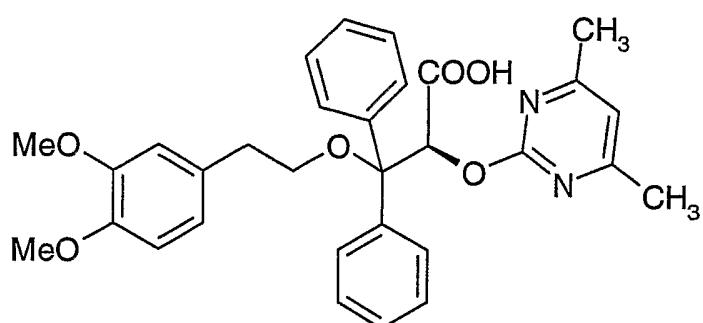
x)



10

15

y)



Besonders bevorzugte Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sind z.B.
 20 die in EP 0733626, EP 0733626, EP 0755934, EP 0757039, EP 0796250,
 WO 9719077, WO 9730982, WO 9730996, DE 19609597, DE 19612101,
 WO 9827091, WO 9827077, WO 9841515, WO 9841521, WO 9842702,
 WO 9842709 oder WO 9905132 beschriebenen Verbindungen der For-
 25 mel I.

25

30

35

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin pharmazeutischen Formulierun-
 gen enthaltend einen Vasodilator, wie z.B. ein Nitrat, und mindestens eine
 Verbindung der Formel I.

Gegenstand der Erfindung sind vorzugsweise pharmazeutische Formulie-
 rungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und einen
 Vasodilator, wie z.B. (a) ein organisches Nitrat, z.B. Nitroglycerin, Isosor-
 bidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Pentaerythrityltetra-, Pentaerythrityltri-,
 Pentaerythrityldi-, Pentaerythritylmononitrat, Propatylnitrat, Trolnitrat, Ni-

- croandil, Mannitolhexanitrat, Inositolhexanitrat, N-[3-Nitratopivaloyl]-L-cycsteinethylester, (b) ein organisches Nitrit, z.B. Isoamylnitrit, (c) ein Thionitrit, (d) ein Thionitrat, (e) ein S-Nitrosothiol, wie z.B. S-Nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamin, (f) Nitrosoproteine, (g) substituierte Euroxane, wie z.B. 1,2,5-Oxadiazol-2-oxide oder Furazan-N-oxide, (h) substituierte Sydnonimine, wie z.B. Molsidomine oder Mesocarb, (i) komplexe Nitrosylverbindungen, wie z.B. Eisennitrosylverbindungen, vorzugsweise Natriumnitroprussid oder (j) Stickoxid NO, das inhaled wird.
- 10 Bevorzugte Vasodilatoren sind Nitrate ausgewählt aus der Gruppe Pentaerythrityltetra-, Pentaerythrityltri-, Pentaerythrityldi-, Pentaerythritylmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat.
- 15 Bevorzugt sind besonders Nitrate ausgewählt aus der Gruppe Pentaerythrityltetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, ganz besonders bevorzugt ist Pentaerythrityltetranitrat.
- 20 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung einer pharmazeutischen Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens ein Antithromboticum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen
- 25 (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.
- 30 α -Adrenerge Inhibitoren hemmen die Vasokonstriktion im Corpus Cavernosum. Da PDE V - Hemmer die Vasodilatation des gleichen Gewebes der glatten Muskulatur erhöht, können zur Behandlung von Potenzstörungen (erektiler Dysfunktion) vorzugsweise auch pharmazeutische Formulierungen verwendet werden, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens einen α -adrenergen Inhibitor, wie z.B. Phentolamin
- 35

- 43 -

oder Prazocin oder mindestens einen zentral wirksamen dopaminergen Wirkstoff, wie z.B. Apomorphin.

5 Gegenstand der Erfindung ist daher weiterhin die Verwendung einer pharmazeutischen Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens einen α -adrenergen Inhibitor, wie z.B. Phen-tolamin oder Prazocin oder mindestens einen zentral wirksamen dopami-10 nergen Wirkstoff, wie z.B. Apomorphin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Potenzstörungen.

15 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung einer pharmazeu-tischen Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens einen Calcium-Antagonisten zur Herstellung eines Arznei-mittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herz-versagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

20 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung einer pharmazeu-tischen Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behand-lung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), 25 chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

30 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung einer pharmazeu-tischen Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congesti-35 vem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung einer pharmazeutischen Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und mindestens ein Prostaglandin oder ein Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, 5 congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den 10 nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über 15 Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

20

Beispiel 1

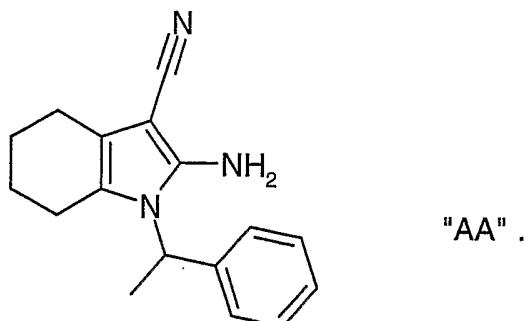
Herstellung von 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)- 25 6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure

1.1 Eine Lösung von 56,6 g 2-Hydroxycyclohexanon, 60,6 g Phenethylamin und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure in 400 ml 30 Cyclohexanon wird 10 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird auf 50° abgekühlt, dann werden 10 ml Piperidin und 30 ml Malonsäuredinitril, gelöst in heißem Cyclohexanon, zugegeben und es wird weiter einige Stunden unter Rückfluß gekocht.

Nach Abtrennung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung erhält 35 man 45 g 2-Amino-1-(1-phenyl-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carbonitril ("AA"), F. 129°,

- 45 -

5

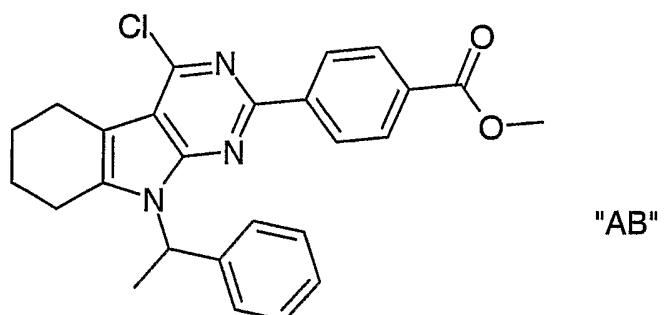


10

1.2 1,8 g 4-N,N-Dimethylaminocarbonyl-benzoësäuremethylester wird unter Eiskühlung mit 1 ml POCl_3 versetzt und ca. 30 Minuten nachgerührt. Man gibt 2 g "AA" zu und röhrt das Gemisch 3 Stunden bei 80° . Danach wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält 1,6 g 4-[4-Chlor-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure-methylester ("AB"),

15

20



25

1.3 Eine Lösung von 1,6 g "AB" in 30 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird mit 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin versetzt und 4 Stunden bei 100° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 1,4 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäuremethylester ("AC").

- 46 -

1.4 0,5 g "AC" wird in 20 ml Ethylenglycolmonoethylether vorgelegt, mit 20 ml NaOH versetzt und 3 Stunden am Dampfbad erhitzt. Der Ether wird abgetrennt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat gewaschen. Das Ethylacetat wird verworfen. Es wird mit Eisessig ange-
5 säuert und das ausgefallene Kristallisat wird abgetrennt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und mit methanolischer KOH versetzt. Der Methanol wird im Vakuum abgetrennt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und das ausgefallene Kristallisat wird abgesaugt. Man erhält 0,11 g 4-[4-
10 (3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure, Kaliumsalz, F. 179°.

15 Affinität zu PDE V: IC₅₀ [mol/l] 3.0E-07

Analog erhält man durch Umsetzung von

20 4-[4-Chlor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
benzoësäuremethylester
mit
Benzylamin,
3,4-Dimethoxy-benzylamin,
3,4-Dichlor-benzylamin,
25 3,4-Methylenedioxy-benzylamin

und nachfolgender Esterhydrolyse

30 4-[4-Benzylamino-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-
triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure;
4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-
tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure;
4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-
35 5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure;

- 47 -

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von

10 4-[4-Chlor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäuremethylester
mit
15 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin,
Benzylamin,
3,4-Dimethoxy-benzylamin,
3,4-Dichlor-benzylamin,
3,4-Methylendioxy-benzylamin

und nachfolgender Esterhydrolyse

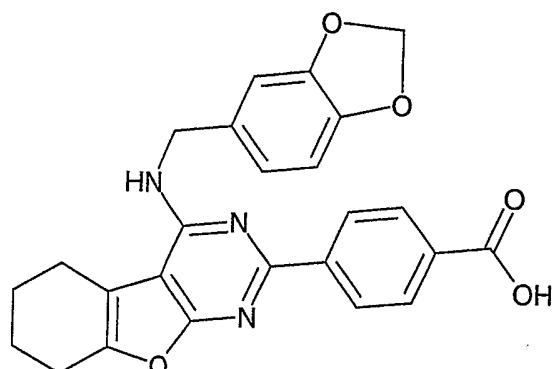
20 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz;
4-[4-Benzylamino-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure;
25 4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure;
4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure;
30 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure.

Beispiel 2

35 Herstellung von 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure

- 48 -

5



10

2.1 Zu einer Lösung von 11,0 g 2-Hydroxycyclohexanon und 9,6 g Malonsäuredinitril in 25 ml Methanol tropft man 4,8 ml Triethylamin und röhrt das Gemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das ausgefallene Kri-

15

stallisat wird abgetrennt und mit Methanol gewaschen.

Man erhält 12,8 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-carbonitril ("BA"), F. 179°.

20

2.2 30 ml einer 40%igen Dimethylaminolösung wird in 200 ml THF vor-gelegt. 20 g 4-Chlorcarbonyl-benzoësäuremethylester werden in 300 ml THF gelöst und zugetropft und das Gemisch wird 2 Stunden bei Raum-temperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und es wird wie

25

üblich aufgearbeitet. Man erhält 19,2 g 4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-benzoësäuremethylester ("BB"), F. 107°.

2.3 5,0 g "BB" wird unter Eiskühlung mit 3,3 ml POCl_3 versetzt und ca.

30

30 Minuten nachgerührt. Dann werden 5,9 g "BA" zugegeben und das Gemisch wird 3 Stunden bei 80° gerührt.

Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5,2 g 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-benzoësäuremethylester ("BC"), amorph.

35

- 49 -

2.4 Eine Lösung von 2,5 g "BC" in 30 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird mit 2,4 g 3,4-Methylendioxy-benzylamin versetzt und 4 Stunden bei 100° geführt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2,2 g 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäuremethylester ("BD").

2.5 1,0 g "BD" wird in 10 ml Ethylenglycolmonoethylether vorgelegt, mit 10 ml NaOH versetzt und 3 Stunden am Dampfbad erhitzt. Der Ether wird abgetrennt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat gewaschen. Das Ethylacetat wird verworfen. Es wird mit Eisessig angesäuert und das ausgefallene Kristallisat wird abgetrennt. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst und mit Ethanolamin versetzt. Das Salz wird ausgeäthert und man erhält 0,5 g 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz, F. 205°.

Analog erhält man durch Umsetzung von

4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)-benzoësäuremethylester
mit
3-Chlor-4-methoxy-benzylamin,
Benzylamin,
3,4-Dimethoxy-benzylamin,
3,4-Dichlor-benzylamin,
C-Pyridin-3-yl-methylamin

und nachfolgender Esterhydrolyse

- 50 -

- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz, F.
205°;
- 5 4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-
yI)-benzoësäure, Ethanolaminsalz;
- 10 4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz;
- 15 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz;
- 20 4-[4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]-
furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz, F. >250°.

15 Beispiel 3

Herstellung von Herstellung von 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-
5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure

- 20 3.1. 5,5 g 4-(N,N-Dimethylcarbamoyl)-buttersäuremethylester
wird unter Eiskühlung mit 3,3 ml POCl_3 versetzt und ca. 30 Minuten nach-
gerührt. Dann werden 5,9 g "BA" zugegeben und das Gemisch wird 3
Stunden bei 80° gerührt.
- 25 Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5,2 g 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester ("CA"),
amorph.
- 30 3.2 Eine Lösung von 2,0 g "CA" in 20 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird mit
2,3 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin versetzt und 3 Stunden bei 80° ge-
rührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2,2 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-
benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-
buttersäuremethylester ("CB").
- 35

- 51 -

3.3 0,8 g "CB" wird in 10 ml Methanol vorgelegt, mit 10 ml 2N NaOH versetzt und 2 Stunden bei 50° nachgerührt. Der Alkohol wird abgetrennt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat gewaschen. Das Ethylacetat wird verworfen. Es wird mit HCl angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wird in Ethanol gelöst und mit Cyclohexylamin versetzt. Das ausgefallene Kristallisat wird mit Ether gewaschen und man erhält 0,25 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
5
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Cyclohexylaminsalz, F.
10 205°.

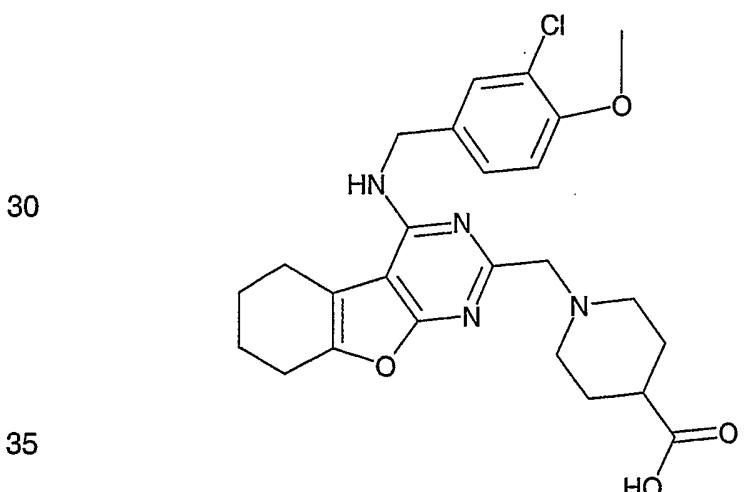
Analog erhält man durch Umsetzung von

15 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester
mit 3,4-Methylendioxy-benzylamin und nachfolgender Esterhydrolyse
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Cyclohexylaminsalz.

20 Beispiel 4

Herstellung von 1-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

25



- 4.1 Zu 6,2 ml 2-Chlordinethylacetamid tropft man unter Rühren und
Kühlen 6,7 ml POCl_3 und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur nach. Man
gibt 10,0 g "BA" zu und röhrt 30 Minuten bei 80° nach. Nach üblicher Auf-
arbeitung erhält man 8,3 g 4-Chlor-2-chlormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-d]pyrimidin ("DA") als Öl.
- 5
- 4.2 Zu einer Lösung von 8,3 g "DA" in 100 ml THF gibt man 10 ml Pi-
peridin-4-carbonsäureethylester und röhrt 16 Stunden bei Raumtempera-
tur nach.
- 10
- Man gibt Wasser zu und extrahiert mit Methyl-tert.-butylether (MTB). Der
MTB-Extrakt ("X") wird mit verdünnter HCl extrahiert.
- 15
- Der HCl-Extrakt wird mit verdünnter NaOH alkalisiert, mit MTB extrahiert
und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,9 g 1-(4-Chlor-5,6,7,8-
tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-d]pyrimidin-2-ylmethyl)-piperidin-4-
carbonsäureethylester ("DB").
- 20
- "X" enthält das Nebenprodukt 1-(2-Chlormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carbonsäureethylester.
- 25
- 4.3 Eine Lösung von 2,9 g "DB" in 50 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird mit
3,0 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin versetzt und 1 Stunde über dem
Dampfbad geröhrt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2,9 g 1-[4-(3-
Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-
d]pyrimidin-2-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäureethylester ("DC"), F. 152° .
- 30
- 35
- 4.4 2,8 g "DC" wird in 30 ml Ethylenglycolmonoethylether vorgelegt,
mit 3 ml NaOH (ca. 30%ig) versetzt und 1 Stunde bei 60° nachgeröhrt.
Der Ether wird abgetrennt und mit Essigsäure auf pH 4 angesäuert. Das
ausgefallene Kristallisat wird mit Eiswasser gewaschen und man erhält 1,5

g 1-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]-furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure, F. 233-235°.

Beispiel 5

5

Herstellung von 1-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-4-methylsulfonyl-piperazin

10 5.1 Zu einer Lösung von 4,7 g "DA" und 1,8 g Triethylamin Puffersubstanz f in 50 g Dichlormethan tropft man 2,85 g Piperazin-N-carbonsäure-ethylester und röhrt 16 Stunden nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3,0 g 1-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl)-4-ethoxycarbonyl-piperazin ("EA") als Öl.

15 5.2 Eine Lösung von 3,4 g "EA" in 80 ml 1,4-Dioxan wird mit 3,49 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin versetzt und 16 Stunden bei 115° gerührt. Die ausgefallenen Kristalle und das Lösungsmittel werden abgetrennt. Der Rückstand wird mit 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon versetzt und 1,5 Stunden bei 115° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3,25 g 1-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-4-ethoxycarbonyl-piperazin ("EB").

25

30 5.3 Zu einer Lösung von 3,25 g "EB" in 20 ml Ethylenglycolmonoethyl-ether gibt man 3,5 ml 32 %ige NaOH und röhrt 5 Stunden bei 110° nach. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,99 g 1-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-piperazin ("EC") als Öl.

35

5.4 Zu einer Lösung von 2,0 g "EC" und 360 mg Pyridin in 50 ml Dichlormethan tropft man 520 mg Methansulfonylchlorid und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,0 g 1-

- 54 -

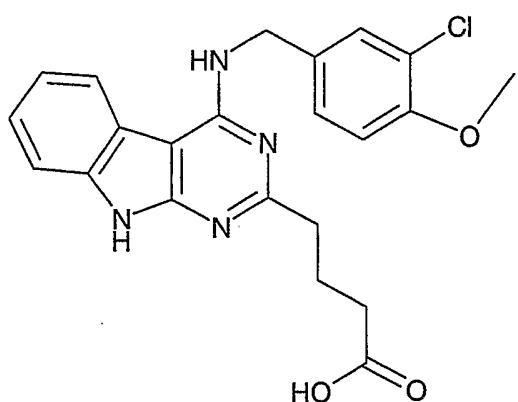
[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]-furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-4-methylsulfonyl-piperazin, Dihydrochlorid.

Beispiel 6

5

Herstellung von 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure

10



15

20

6.1 In 350 ml kaltes THF leitet man 30 Minuten Ammoniak ein. Dann werden 30 g 4-Chlorcarbonyl-buttersäuremethylester zugetropft, wobei gleichzeitig weiterhin Ammoniak eingeleitet wird. Die ausgefallenen Kristalle werden abgetrennt und der Rückstand wird mit Ethylacetat mehrmals ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden abdestilliert und der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

25

Man erhält 23,4 g 4-Aminocarbonyl-buttersäuremethylester ("FA"), F. 80°.

30

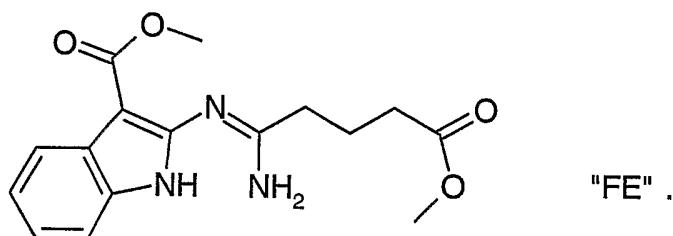
6.2 In eine Lösung von 15 ml DMF in 300 ml Acetonitril werden bei -2 bis 0° 15 ml Oxalylchlorid zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. Man tropft bei max. 0° 23,25 g "FA" zu und nach 15 Minuten Rühren 29 ml Pyridin. Man gibt Ether zu und arbeitet wie üblich auf.

Man erhält 20 g 4-Cyan-buttersäuremethylester ("FB") als Öl.

35

- 55 -

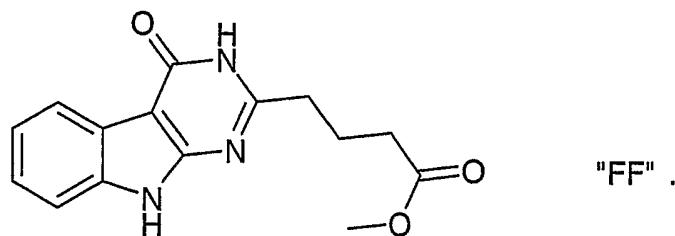
- 6.3 Zu einer Lösung von 88 g NaH-Suspension in 2 Liter DMF tropft man bei 0 - 5° unter Rühren und Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 180 ml Methyl-cyanacetat in 300 ml DMF. Man röhrt 30 Minuten ohne Kühlung nach. Anschließend wird eine Lösung von 106 ml o-Fluornitrobenzol 5 in 100 ml DMF zugetropft und 14 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man säuert mit 10 %iger HCl an, arbeitet wie üblich auf und erhält 165 g Cyan-(2-nitrophenyl)-essigsäuremethylester ("FC"), F. 58-60°.
- 10 6.4 Eine Lösung von 74 g "FC" in 180 ml Essigsäure und 550 ml Toluol wird auf 80° erhitzt. Man gibt unter Rühren und unter Beachtung der Temperatur (80 - 85°) portionsweise 130 g Zinkpulver zu und röhrt 14 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach üblicher Aufarbeitung erhält 15 man 30 g 2-Amino-3-methoxycarbonyl-indol ("FD"), F. 136°.
- 20 6.5 In eine Lösung von 4,0 g "FD" und 2,8 g "FB" in 60 ml 1,4-Dioxan leitet man unter Rühren und bei max. 30° 2 Stunden lang HCl ein. Die Lösung bleibt 48 Stunden stehen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,4 g 2-[(4-Methoxycarbonyl-butyrimidoyl)-amino]-1H-indole-3-carbonsäure-25 methylester ("FE"), F. 95°,



- 30 6.6 Man gibt 1,4 g "FE" in 50 ml Essigsäure, röhrt 1 Stunde im Dampfbad, arbeitet wie üblich auf und erhält 1,0 g 4-(4-Oxo-4,9-dihydro-3H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-buttersäuremethylester ("FF"), F. 258°,

- 56 -

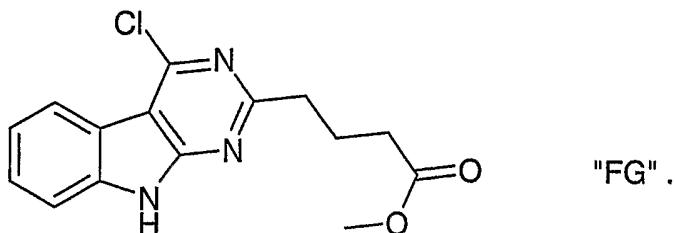
5



10

6.7 1,0 g "FF" wird mit 40 ml POCl_3 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des POCl_3 wird der Rückstand 2x mit Dichlormethan behandelt. Man erhält 1,0 g 4-(4-Chlor-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-buttersäuremethylester ("FG"), F. 258°,

15



20

6.8 Eine Lösung von 1,0 g "FG" und 1,0 g 3-Chlor-4-methoxybenzylamin in 30 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird auf 180° erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird aus n-Butanol umkristallisiert. Man erhält 0,45 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäuremethylester ("FH").

25

6.9 Eine Lösung von 0,35 g "FH" und 10 ml 2N NaOH in 20 ml Methanol wird 1 Stunde im Dampfbad erhitzt. Man entfernt das Methanol, gibt Wasser zu, säuert mit HCl und trennt ab. Man erhält 300 mg 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure, F. 258°. Die Säure wird in Methanol gelöst und mit 2 Tropfen Ethanolamin versetzt. Man gibt Diethylether zu und isoliert das ausgefallene Kristallisat. Man erhält 280 mg 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 143°.

30

35

Analog erhält man ausgehend von 4-Cyanbenzoësäuremethylester anstelle von "FB" die nachstehende Verbindung

5 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
benzoësäure, Natriumsalz, F. > 250°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 10 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
buttersäure,
- 15 4-(4-Benzylamino-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-buttersäure,
4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
buttersäure,
- 20 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
buttersäure,
4-[4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
buttersäure,
- 25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
valeriansäure,
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
valeriansäure,
4-(4-Benzylamino-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-buttersäure,
- 30 4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
valeriansäure,
4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
valeriansäure,
4-[4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
valeriansäure,
- 35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
cyclohexan-carbonsäure,
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
cyclohexan-carbonsäure,

4-(4-Benzylamino-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-buttersäure,
4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
cyclohexan-carbonsäure,
4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
5 cyclohexan-carbonsäure,
4-{4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl}-
cyclohexan-carbonsäure,
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
10 benzoësäure,
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
benzoësäure,
4-(4-Benzylamino-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-benzoësäure,
15 4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
benzoësäure,
4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-
benzoësäure,
20 4-{4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl}-
benzoësäure.

Beispiel 7

25 Herstellung von 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-ethyl-9*H*-1,3,9-
triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure

7.1 448 g NaH werden in 9 L DMF vorgelegt, dann werden unter starker
30 Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre bei 2 - 8° 967 g Cyanacetamid bin-
nen 1 Stunde portionsweise zugegeben. Man röhrt 30 Minuten nach und
gibt 600 ml 1-Fluor-2-nitrobenzol zu und röhrt 2 Stunden nach. Man gießt
in 50 L Eiswasser, säuert mit 3 L konz. HCl an und arbeitet wie üblich wei-
35 ter auf. Man erhält 956 g 2-Cyan-2-(2-nitrophenyl)-acetamid ("GA"), F.
172-174°.

7.2 Analog Beispiel 6.4 erhält man aus 956 g "GA" 352 g 2-Amino-3-aminocarbonyl-indol ("GB").

5 7.3 13 g NaH werden in 500 ml DMF suspendiert. Anschließend tropft man eine Lösung von 52,6 g "GB" in 200 ml DMF unter Rühren bei 0° zu. Dann werden 26 ml Iodethan in 100 ml DMF bei 0° zugetropft und es wird 10 1 Stunde nachgerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 67,9 g 2-Amino-3-aminocarbonyl-1-ethyl-indol ("GC").

15 7.4 Eine Lösung von 10,0 g "GC", 8,0 g 4-Formyl-benzoësäuremethylester und 9,4 g Natriumdisulfit in 100 ml N,N-Dimethylacetamid wird 7 Stunden bei 160° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4,8 g 4-(9-Ethyl-4-oxo-4,9-dihydro-3H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-benzoësäuremethylester ("GD").

20 7.5 Zu einer Lösung von 4,8 g "GD" in 100 ml Thionylchlorid tropft man 5 ml DMF. Der Ansatz bleibt 60 Stunden stehen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3,9 g 4-(4-Chlor-9-ethyl-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-benzoësäuremethylester ("GE").

25 7.6 Eine Lösung von 2,4 g "GE" und 2 ml Piperonylamin in 5 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird 2 Stunden bei 110° Badtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,7 g 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-ethyl-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäuremethylester ("GF").

35 7.7 Durch Behandlung von 2,6 g "GF" mit 5 ml NaOH (ca. 32 %ig) in 10 ml Ethylenglycolmonoethylether erhält man 2,4 g 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-ethyl-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure, Natriumsalz, F. > 250°.

- 60 -

Analog erhält man durch Umsetzung von "GE" mit 3-Chlor-4-methoxybenzylamin und anschließender Esterhydrolyse

5 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-ethyl-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure, Natriumsalz, F. > 250°.

Beispiel 8

10 Herstellung von 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-methyl-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure

8.1 Eine Lösung von 38 g "GB", 36,1 g 4-Formyl-benzoësäure-methylester und 41,8 g Natriumdisulfit in 200 ml N,N-Dimethylacetamid wird 3 Stunden bei 140° gerührt. Das Produkt kristallisiert aus und man erhält nach Waschen

15 30 g 4-(4-Oxo-4,9-dihydro-3H-1,3,9-triaza-fluoren-2yl)-benzoësäure-methylester ("HA"), F. > 250°.

20 8.2 Zu einer Lösung von 10 g "HA" in 100 ml Thionylchlorid tropft man 30 ml DMF. Der Ansatz bleibt 16 Stunden stehen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 8,5 g 4-(4-Chlor-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-benzoësäure-methylester ("HB").

25 8.3 Zu einer Lösung von 3,2 g "HB" in 50 ml DMF gibt man 400 mg NaH (Suspension), röhrt 1 Stunde, gibt anschließend 2 ml Iodmethan zu und röhrt 1 weitere Stunde nach. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3,0 g 30 4-(4-Chlor-9-methyl-9H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl)-benzoësäuremethylester ("HC").

35 8.4 Analog Beispiel 7.6 erhält man aus 1,5 g "HC" durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-methoxybenzylamin 1,0 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzyl-

- 61 -

amino)-9-methyl-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäuremethylester ("HD"), F. 205-206°.

5 8.4 Durch Esterhydrolyse analog Beispiel 7.7 erhält man aus "HD" 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-methyl-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure, Natriumsalz, F. > 250°.

10 Analog erhält man durch Umsetzung von "HC" mit 3,4-Methylendioxy-benzylamin und anschließender Esterhydrolyse

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-methyl-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure, Natriumsalz, F. > 250°.

15 Analog erhält man durch Umsetzung von "GB" mit 5-Formyl-pentansäuremethylester, Chlorierung, Methylierung, Umsetzung mit 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin und Esterhydrolyse

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-methyl-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-pentansäure, Kaliumsalz.

20 25 Analog erhält man durch Umsetzung von "HB" mit Benzylbromid, Umsetzung mit 3-Chlor-4-methoxybenzylamin und anschließender Esterhydrolyse

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-benzyl-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure, Natriumsalz, F. > 250°.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von "HB" mit 2-Iodpropan, Umsetzung mit 3-Chlor-4-methoxybenzylamin und anschließender Esterhydrolyse

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-isopropyl-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure, Natriumsalz, F. > 250°.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

20

Beispiel C: Lösung

25

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35

Beispiel E: Tabletten

5

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten geprägt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

10

Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20

Beispiel H: Ampullen

25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

30

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

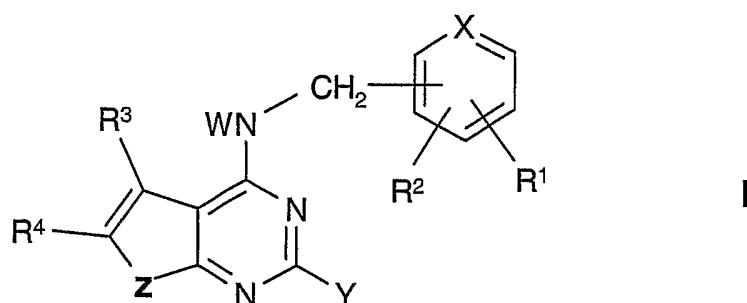
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

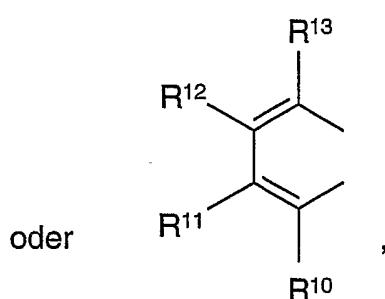
10



worin

15 R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal, R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,20 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen oder Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

25



30

W H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH oder N,

Y (CH₂)_q-R⁷ oder unsubstituiertes oder einfach durch (CH₂)_nR²⁰ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁹,

35

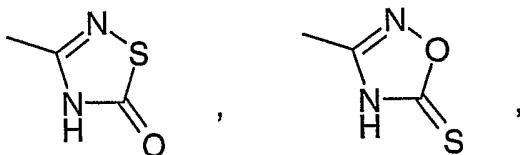
Z O, NH oder NA',

A' Alkyl mit 1-6 C-Atomen, -CHAr oder -CHAr-A'',

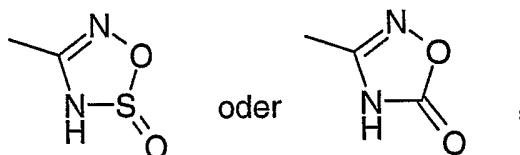
- 65 -

- A" Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 R⁵ lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH- Gruppen, -C≡C-Gruppen, -O-, CO, -S-, -SO-, SO₂, -NH- oder -NA- ersetzt sein können,
 5 R⁶ Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,
 R⁷ einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch R²⁰, A, Hal oder CF₃ substituierten, gesättigten oder ungesättigten 5-7-gliedrigen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen,
 10 R⁹ Ar oder (CH₂)_k-Ar,
 R¹⁰, R¹¹,
 15 R¹², R¹³ jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂ oder R²⁰,
 R²⁰ -COOH, -COOA, -CONH₂, -CONHA, -CONA₂, -CN, Tetrazol-5-yl, -S(O)_mA, -S(O)_mNH₂ oder -S(O)_mOH,

20



25



30

- A Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, OH, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ oder CN substituierten Phenylrest,
 35 Hal F, Cl, Br oder I,
 k, q jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4,

m 1 oder 2

und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

X CH bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

20 R⁹ einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA, CN, NSO₂A, N(SO₂A)₂ oder SO₂A substituierten Phenylrest bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

30 Y ein- oder zweifach durch COOH, COOA oder -S(O)_mA substituiertes Phenyl, 1-Piperidinyl, Piperazinyl oder Cylohexyl bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

R¹ und R² zusammen -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
Y ein- oder zweifach durch COOH, COOA oder -S(O)_mA substituiertes Phenyl, 1-Piperidinyl, Piperazinyl oder Cylohexyl
5 bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

6. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

R³ und R⁴ zusammen -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- oder -CH=CH-CH=CH-,
R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, OA oder Hal,
15 R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit -CH₂-O-CH₂-,
Y ein- oder zweifach durch COOH, COOA oder -S(O)_mA substituiertes Phenyl,
1-Piperidinyl, Piperazinyl oder Cylohexyl

20

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

7. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

Y einfach durch COOH oder COOA substituiertes Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen

30

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

8. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

- 68 -

Y durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder
-S(O)_mA substituiertes R⁵ oder R⁶
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
5 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
10 Y durch -(CH₂)_n-R²⁰ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁹,
R⁵ Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
R⁹ Phenyl oder Benzyl,
n 0 oder 1,
15 R²⁰ COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder -S(O)_mA
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
20 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
25 X CH,
Y durch -(CH₂)_n-R²⁰ substituiertes R⁵, R⁶ oder R⁹,
R⁵ Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
R⁹ Phenyl oder Benzyl,
n 0 oder 1,
30 R²⁰ COOH oder COOA
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
35 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
11. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
X CH,

- 69 -

Y durch $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 ,
Z NH oder NHA' ,
 R^5 Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
5 R^9 Phenyl oder Benzyl,
n 0 oder 1,
 R^{20} COOH oder COOA
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

15 X CH,
Y durch $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 ,
Z O,
 R^5 Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
20 R^9 Phenyl oder Benzyl,
n 0 oder 1,
 R^{20} COOH oder COOA
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
25 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

30 X CH,
Y durch $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 ,
Z NH oder NHA' ,
 R^3 und R^4 zusammen Alkylen mit 3-4 C-Atomen,
35 R^5 Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,
 R^9 Phenyl oder Benzyl,
n 0 oder 1,

- 70 -

R^{20} COOH oder COOA

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
5 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

X CH,

10 Y durch $-(CH_2)_n-R^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 ,

Z O,

R^3 und R^4 zusammen Alkylen mit 3-4 C-Atomen,

R^5 Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl,

15 R^9 Phenyl oder Benzyl,

n 0 oder 1,

R^{20} COOH oder COOA

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
20 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

15. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

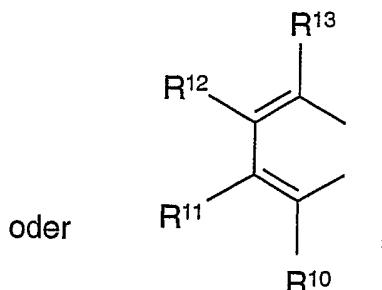
25 R^1 , R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder
Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂- , -CH₂-O-CH₂- , -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O- ,

30 R^3 , R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,

R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen oder Alkyliden mit 3-5 C-
Atomen,

- 71 -



	W	H,
	X	CH oder N,
10	Y	$(CH_2)_q-R^7$ oder unsubstituiertes oder einfach durch $(CH_2)_nR^{20}$ substituiertes R^5 , R^6 oder R^9 ,
	Z	O, NH oder NA ¹ ,
	A'	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, -CHAr oder -CHAr-A'',
15	A''	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	R ⁵	lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
	R ⁶	Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,
	R ⁷	einen unsubstituierten oder einfach durch R^{20} , A, Hal oder CF_3 substituierten, gesättigten oder ungesättigten 5-7-gliedrigen Heterocyclus mit 1-2 N-Atomen,
20	R ⁹	Ar oder $(CH_2)_k-Ar$,
	R ¹⁰ , R ¹¹ ,	
25	R ¹² , R ¹³	H,
	R ²⁰	-COOH, -COOA oder -S(O) _m A,
	A	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30	Ar	Phenyl,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	k, q	jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4,
	m	1 oder 2
	und	
35	n	0, 1, 2 oder 3
		bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

16. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-

6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure,

4-[4-Benzylamino-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

10

1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure,

4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-

tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure,

4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-

15

tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure,

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-

6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure,

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-

20

6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure,

4-[4-Benzylamino-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure,

4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-

tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure,

25

4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-

tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure,

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-(1-phenyl-ethyl)-

6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-buttersäure,

30

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-

benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-

benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,

35

4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]furo[2,3-

d]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,

- 4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,
5 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,
4-{4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]-
furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,
10 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-buttersäure,
15 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-buttersäure,
1-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]-furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure,
15 1-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-piperazin,
20 1-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
benzo[4,5]-furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylmethyl]-4-methylsulfonyl-
piperazin,
20 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-
yl]-buttersäure,
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-
yl]-benzoësäure,
25 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-ethyl-9*H*-1,3,9-triaza-
fluoren-2-yl]-benzoësäure,
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-ethyl-9*H*-1,3,9-triaza-
fluoren-2-yl]-benzoësäure,
30 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-methyl-9*H*-1,3,9-triaza-
fluoren-2-yl]-benzoësäure,
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-9-methyl-9*H*-1,3,9-
triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure,
35 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-methyl-9*H*-1,3,9-
triaza-fluoren-2-yl]-pentansäure,

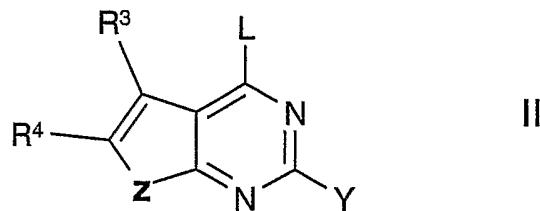
- 74 -

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-benzyl-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure,
 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-9-isopropyl-9*H*-1,3,9-triaza-fluoren-2-yl]-benzoësäure,
 5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,
 10 dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

15



20

worin

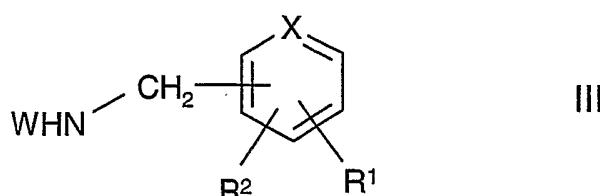
25

Y, Z, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

30

mit einer Verbindung der Formel III

35



- 75 -

worin

X, W, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt,

oder

10

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine

15

Cyangruppe umwandelt, und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

20

18. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren der Phosphodiesterase V.

25

19. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30

20. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Herzinfarkt, chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäß-

35

Bei, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen, Entzündungen, Osteoporose, zur Behandlung von maligner Hypertonie, Phäochromazytom, peripherer Gefäß(-verschluß)-erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Thrombozytopenie, Ulcus pepticum, Darmbewegungsstörungen, perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, Kardiotis Angioplastie, postoperativer Stenose des Koronar bypasses, Vorwehen und benigner Prostata-Hyperplasie.

- 15 21. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

20 22. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25 30 35 23. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff ausgewählt aus der Gruppe

 - a) Prostaglandin oder Prostaglandinderivat,
 - b) Calcium-Antagonist,
 - c) Antithromboticum,

- d) Endothelin-Rezeptor-Antagonist,
 - e) Nitrat,
 - f) α -adrenerger Inhibitor,
 - 5 g) zentral wirksamer dopaminerger Wirkstoff,
 - h) ACE-Hemmer,
 - i) NEP-Hemmer,
 - j) gemischter α, β -Inhibitor,
 - 10 k) vasoaktives Intestinalpeptid.
24. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
 - (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.
25. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems, zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen, zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Herzinfarkt, chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Nieren-

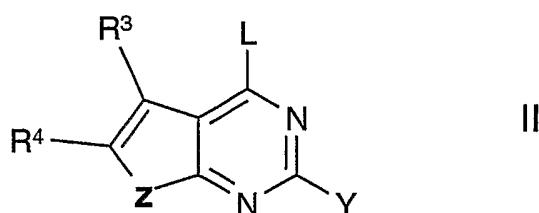
insuffizienz, Leberzirrhose, zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen, Entzündungen, Osteoporose, zur Behandlung von maligner Hypertonie, Phäochromazytom, peripherer Gefäß(-verschluß)-erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Thrombozytopenie, Ulcus pepticum, Darmbewegungsstörungen, perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, Karotis Angioplastie, postoperativer Stenose des Koronarbypasses, Vorwehen und benigner Prostata-Hyperplasie,

5

10 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

26. Zwischenverbindungen der Formel II

15



20

worin

25

Y, Z, R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

30

sowie deren Salze.

35