

(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
25. Juni 2015 (25.06.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/091420 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/541* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/077868

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Dezember 2014 (16.12.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
13198387.6 19. Dezember 2013 (19.12.2013) EP
14192879.6 12. November 2014 (12.11.2014) EP

(71) Anmelder: **BAYER PHARMA**
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178,
Berlin 13353 (DE).

(72) Erfinder: **BECKER-PELSTER, Eva Maria**; Düsseldorf
Höhe 22, 42327 Wuppertal (DE). **BUCHGRABER,**
Philipp; Kastanienallee 25, 10435 Berlin (DE).
BUCHMÜLLER, Anja; Baderweg 72a, 45259 Essen
(DE). **ENGEL, Karen**; Fasanenweg 10 A, 64380 Roßdorf
(DE). **GÖLLER, Andreas**; Falkenberg 42, 42113
Wuppertal (DE). **HIMMEL, Herbert**; Kahrstr. 23, 45128
Essen (DE). **KAST, Raimund**; Nachtigallenweg 79, 42349
Wuppertal (DE).

(72) Erfinder: **KELDENICH, Joerg** (verstorben).

(72) Erfinder: **SCHMECK, Carsten**; Carl-Friedrich-
Goerdeler-Straße 24, 45472 Mülheim (DE). **TINEL,**
Hanna; In der Beek 16, 42113 Wuppertal (DE).

WUNDER, Frank; Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal
(DE).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property
GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein
(DE).

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

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: SUBSTITUTED BIPIPERIDINYL DERIVATIVES AS ADRENORECEPTOR ALPHA 2C ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE BIPIPERIDINYL-DERIVATE ALS ADRENOREZEPTOR ALPHA 2C ANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted biperidinyll derivatives, to processes for preparation thereof, to the use thereof for treatment and/or prevention of diseases and to the use thereof for production of medicaments for treatment and/or prevention of diseases, especially for treatment and/or prevention of diabetic microangiopathies, diabetic ulcers on the extremities, especially for promotion of wound healing of diabetic foot ulcers, diabetic heart failure, diabetic coronary microvascular heart disorders, peripheral and cardiac vascular disorders, thromboembolic disorders and ischaemias, peripheral circulation disorders, Raynaud phenomena, CREST syndrome, microcirculation disorders, intermittent claudication, and peripheral and autonomous neuropathies.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue substituierte Bipiperidinyll-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention diabetischer Mikroangiopathien, diabetischer Geschwüre an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien.

WO 2015/091420 A1

SUBSTITUIERTE BIPIPERIDINYL-DERIVATE ALS ADRENREZEPTOR ALPHA 2C ANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft neue substituierte Bipiperidinyl-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
5 Krankheiten, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-
10 Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens und peripheren und autonomen Neuropathien.

Adrenoreceptor α_2 Rezeptoren (α_2 -ARs) gehören zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Sie binden an die Pertussis-Toxin sensitiven inhibitorischen G Protein G_i und G_o und verringern die Adenylatcyclase Aktivität. Sie sind an der Vermittlung von diversen
15 physiologischen Effekten in unterschiedlichen Geweben nach Stimulation durch endogene Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) beteiligt, die entweder von Synapsen freigesetzt werden oder über das Blut den Wirkort erreichen. α_2 -AR spielen eine wichtige physiologische Rolle, hauptsächlich für das kardiovaskuläre System aber auch im zentralen Nervensystem. Biochemische, physiologische und pharmakologische Untersuchungen haben gezeigt, dass neben
20 verschiedenen α_1 -AR drei α_2 -AR Subtypen (α_{2A} , α_{2B} und α_{2C}) in vielen kardiovaskulär relevanten Zielzellen und Geweben existieren, was sie zu attraktiven Zielproteinen für therapeutische Interventionen macht. Allerdings bleibt bis heute die Aufklärung der präzisen physiologischen Aufgabe der Rezeptoruntertypen schwierig, da es an hoch selektiven Liganden und/oder Antagonisten der jeweiligen α_2 -AR mangelt (Gyires et al., α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated
25 physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009; Tan und Limbird, *The α_2 -Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265).

Kardiovaskuläre Veränderungen wie zum Beispiel die Regulation der Kontraktionskraft des Herzens werden zum einen durch die zentrale Modulation der sympathischen Efferenzen reguliert.
30 Desweiteren reguliert das sympathische Efferenzsystem auch direkte Effekte auf die Glattmuskelzellen und Endothelzellen der Gefäße. So ist das sympathische System an der Regulation der Auswurfleistung des Herzens aber auch an der Steuerung der lokalen Durchblutung unterschiedlicher Gefäßbetten beteiligt. Dies wird auch über die α_2 -AR gesteuert, die an der Regulation des peripheren Widerstands beteiligt sind. So sind Blutgefäße mit sympathischen
35 Nervenfasern innerviert, die in der Adventitia verlaufen und an deren Endigungen sich

Varikositäten zur Freisetzung von Noradrenalin befinden. Freigesetztes Noradrenalin moduliert über die α_2 -AR in Endothelzellen und Glattmuskelzellen den jeweiligen lokalen Gefäßtonus.

Zusätzlich zu den Effekten auf die sympathischen Efferenzen wird die kardiovaskuläre Funktion in der Peripherie auch durch prä- und postsynaptische α_2 -AR reguliert. Glattmuskelzellen und Endothelzellen exprimieren verschiedene α_2 -AR Subtypen. Die Aktivierung von α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} Rezeptoren auf Glattmuskelzellen führt zur Kontraktion mit resultierender Vasokonstriktion (Kanagy, Clinical Science 109:431-437, 2005). Jedoch variiert die Verteilung der jeweiligen Rezeptorsubtypen in den unterschiedlichen Gefäßbetten, zwischen den Spezies und zwischen unterschiedlichen Gefäßgrößen. So scheinen α_{2A} -AR nahezu exklusiv in großen Arterien exprimiert zu werden, während α_{2B} -AR mehr zum Gefäßtonus in kleinen Arterien und Venen beitragen. α_{2B} scheint eine Rolle zu spielen bei der Salz-induzierten Hypertonie (Gyires et al., α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International 55, 447-453, 2009). Obwohl die Rolle von α_{2C} auf die Hämodynamik noch nicht voll verstanden ist, scheinen α_{2C} Rezeptoren eine venöse Vasokonstriktion zu vermitteln. Sie sind auch an der kälteinduzierten Verstärkung von Adrenoceptor induzierter Vasokonstriktion beteiligt (Chotani et al., Silent α_{2C} adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. Am J Physiol 278:H1075-H1083, 2000; Gyires et al., α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International 55, 447-453, 2009). Kälte und andere Faktoren (z.B. Gewebeproteine, Östrogen) regulieren die funktionale Kopplung von α_{2C} zu intrazellulären Signalwegen (Chotani et al., Distinct cAMP signaling pathways differentially regulate α_{2C} adrenoceptor expression: role in serum induction in human arteriolar smooth muscle cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol 288: H69-H76, 2005). Deswegen ist es sinnvoll, selektive Inhibitoren α_2 Subtypen auf ihre perfusionsmodulierende Wirkung auf unterschiedliche Gefäßbetten unter unterschiedlichen pathophysiologischen Bedingungen zu untersuchen.

Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das adrenerge System aktiviert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, erhöhter Plättchenaktivierung, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Thrombosen, peripheren Durchblutungsstörungen, Schlaganfall und sexueller Dysfunktion führen kann. So ist zum Beispiel die Pathophysiologie von Raynaud Syndrom und Sklerodermie weitgehend unklar, wird aber mit einer veränderten adrenergen Aktivität in Zusammenhang gebracht. So zeigen z.B. Patienten mit spastischem Raynaud Syndrom eine signifikant erhöhte Expression von α_2 Rezeptoren auf ihren Thrombozyten. Dies könnte in Zusammenhang stehen mit den vasospastischen Attacken, die bei diesen Patienten beobachtet werden (Keenan und Porter, α_2 -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome, Surgery, V94(2), 1983).

Eine auf die Beeinflussung des aktivierten adrenergen Systems in Organismen abzielende Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringer Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz. Insbesondere bei Diabetikern, die oft zu hohen Catecholaminspiegeln aufweisen, spielen periphere Durchblutungsstörungen (Mikroangiopathien) wie z.B. die diabetische Retinopathie, Nephropathie aber auch ausgeprägte Wundheilungsstörungen (diabetische Fußulzera) eine große Rolle. Bei der peripheren Verschlusskrankheit ist Diabetes mellitus eine der wichtigsten Komorbiditäten und spielt auch im Krankheitsverlauf eine entscheidende Rolle (Mikro- und Makroangiopathie). Eine höhere Expression der Adrenorezeptor α_{2C} Rezeptoren verbunden mit erhöhten Catecholaminspiegeln könnte in diese pathophysiologischen Prozesse bei Diabetikern involviert sein.

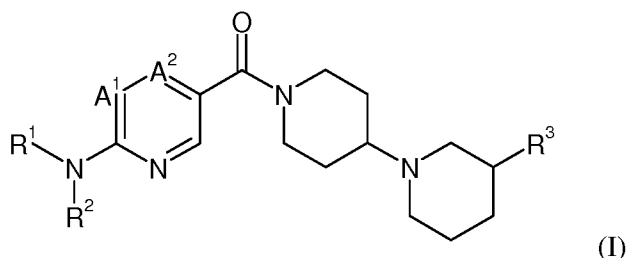
2011 gab es weltweit 350 Mio Diabetiker ($\approx 6.6\%$ der Bevölkerung) und es wird erwartet, dass sich diese Zahl bis 2028 verdoppelt. Diabetische Fußulzera sind die häufigste Ursache für Krankenhausaufenthalte von Diabetikern. Das Risiko eines Diabetikers, im Laufe seines Lebens einen diabetischen Fußulcus zu entwickeln liegt bei 15-25%, 15% aller diabetischen Fußulzera führen zur Amputation. 40-70% aller nicht-traumatischen Amputationen weltweit werden an Diabetikern vorgenommen. Risikofaktoren für diabetische Fußulzera sind Traumata, schlechte Stoffwechselkontrolle, sensorische, motorische und autonome Polyneuropathie, nicht angemessenes Schuhwerk, Infektionen und periphere Arterienerkrankungen. Die Behandlung diabetischer Fußulzera erfordert interdisziplinäre Teams und verwendet einen multifaktoriellen Ansatz: Gewichtsverlust, Revaskularisierung (im Falle von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, pAVK), Verbesserung der Stoffwechselkontrolle, Wundausschneidung, Verbände, Dalteparin, Regranex (PDGF) und Amputation. Die Behandlungskosten belaufen sich pro diabetischem Fußulcus (ohne Amputation) auf 7.000-10.000 USD. 33% aller diabetischen Fußulzera heilen nicht innerhalb von 2 Jahren und es gibt eine hohe Rückfallrate (34% im ersten Jahr, 61% in 3 Jahren).

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue selektive Adrenorezeptor α_{2C} Rezeptor Antagonisten zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, wie z. B. kardiovaskulären Erkrankungen, bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es auch, neue selektive Adrenorezeptor α_{2C} Rezeptor Antagonisten zur Behandlung und/oder Prophylaxe von peripheren Durchblutungsstörungen (Mikroangiopathien) wie z.B. diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und Wundheilungsstörungen (diabetischen Fußulzera) zur Verfügung zu stellen.

WO 2005/042517, WO 2003/020716, WO 2002/081449 und WO 2000/066559 beschreiben strukturell ähnliche Bipiperidiny-Derivate als Inhibitoren des CCR5 Rezeptors unter anderem zur Behandlung von HIV. WO 2005/077369 beschreibt strukturell ähnliche Bipiperidiny-Derivate als Inhibitoren des CCR3 Rezeptors unter anderem zur Behandlung von Asthma. WO 94/22826
 5 beschreibt strukturell ähnliche Piperidine als peripher gefäßerweiternde Wirkstoffe. US 6444681 B1 beschreibt die allgemeine Verwendung eines $\alpha 2C$ Antagonisten als peripheren Vasodilator.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



in welcher

10 R¹ für C₂-C₆-Alkyl oder Benzyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Cycloalkyloxy und Aminocarbonyloxy,

wobei Benzyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander
 15 ausgewählt aus Halogen;

und

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl;

oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen N-
 20 Heterocyclus bilden,

wobei der N-Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-Alkyl, Halogen, Oxo, Hydroxy, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

25 oder

wobei der N-Heterocyclus zwei Substituenten aufweisen kann, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom des N-Heterocyclus, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin dieser N-Heterocyclus seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl und Ethyl;

5 R³ für C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-carbonyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkoxy, Trifluormethoxy-C₁-C₄-Alkoxy, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder -OCONR⁴R⁵ steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkoxy, Trifluormethoxy und Phenoxy,

10 worin dieses Phenoxy seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen,

und

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl,

15 worin dieses Alkyl seinerseits substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus, C₁-C₃-Alkoxy, und C₃-C₆-Cycloalkyl,

R⁴ für C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

oder

20 R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidinyl-Ring bilden,

A¹ für CH steht und A² für N steht;

oder

A¹ für N steht und A² für CH steht;

oder

25 A¹ und A² für CH stehen;

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten

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

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

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

- 15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, 20 Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin, *N*-Methylpiperidin und Cholin.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung sind die Salze der Verbindungen der Formel (I) Salze der Ameisensäure.

- 25 Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel nicht bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Trifluoracetat", "Natrium-Salz" bzw. " x HCl", " x CF₃COOH", " x Na⁺" bei solchen 30 Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

- Sinngemäß gleiches gilt für den Fall, dass Synthese-Intermediate oder Ausführungsbeispiele oder Salze hiervon nach den beschriebenen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren in Form von Solvaten, wie beispielsweise Hydraten, erhalten wurden, deren stöchiometrische Zusammensetzung (sofern 35 definierter Art) nicht bekannt ist.

In Abhängigkeit u.a. von der Basizität der jeweiligen Verbindung steht der Begriff "X Säure" für unterschiedliche Verhältnisse von Säure zu der jeweiligen Verbindung, beispielsweise 10:1 bis 1:10; 8:1 bis 1:8; 7:1 bis 1:7; 5:1 bis 1:5; 4,5:1 bis 1:4,5; 4:1 bis 1:4; 3,5:1 bis 1:3,5; 3:1 bis 1:3; 2,5:1 bis 1:2,5; 2:1 bis 1:2; 1,5:1 bis 1:1,5; und 1:1.

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

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

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren
15 oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren. Hierfür werden bevorzugt chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere HPLC Chromatographie unter Verwendung einer chiralen oder achiralen Phase.

- 20 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegenden Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Die vorliegende Erfindung umfasst alle möglichen stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) und von deren Ausgangsverbindungen, auch wenn keine Stereoisomerie angegeben ist.

- Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung
25 wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff,
30 Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der ver-
35 gleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -

Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

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

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylamino und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, sec-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy per se und „Alkoxy“ in Alkoxyalkyl, Cycloalkoxy, Cycloalkylalkoxy, Haloalkoxy, steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy und tert-Butoxy.

Alkoxyalkyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxymethyl, Ethoxymethyl, n-Propoxymethyl, iso-Propoxymethyl, n-Butoxymethyl, tert-Butoxymethyl, Methoxyethyl, Ethoxyethyl, n-Propoxyethyl, iso-Propoxyethyl, n-Butoxyethyl und tert-Butoxyethyl.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, iso-Propoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl und tert-Butoxycarbonyl.

Cycloalkyl steht für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 6, bevorzugt 3 oder 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, monocyclischen Rest mit in der Regel 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl. Gemäß einer Ausführungsform ist Heteroaryl ausgewählt aus Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl und Pyrimidyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Haloalkyl steht für ein Alkylradikal wie oben definiert, das mono- oder bis zur maximal möglichen Zahl der Substituenten polyhalogeniert ist. Im Falle der Polyhalogenierung können die Halogenatome identisch oder unterschiedlich sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor oder Chlor.

- 5 N-Heterocyclus in der Definition der Reste R¹ und R² steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten monocyclischen Rest mit 4 bis 7 Ringatomen mit einem N-Heteroatom und bis zu 3 weiteren Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe S, O, N, SO und SO₂, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin und 1,1-
- 10 Dioxidothiomorpholin, besonders bevorzugt Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, und 1,1-Dioxidothiomorpholin.

- Heterocyclus in der Definition der Reste R¹ und R², der ein gemeinsames Kohlenstoffatom mit dem N-Heterocyclus hat, an den er gebunden ist, steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten monocyclischen Rest mit 4 bis 6 Ringatomen und bis zu 4 Heteroatomen und/oder Heterogruppen
- 15 aus der Reihe S, O, N, SO und SO₂, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Azetidin, Oxetan, Thietan, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin, Piperazin und Tetrahydropyran, besonders bevorzugt Azetidin und Oxetan und noch mehr bevorzugt für Oxetan.

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

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

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

- Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Ver-
- 35 letzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für C₂-C₆-Alkyl oder Benzyl steht,

5 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, und Aminocarbonyloxo,

wobei Benzyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und Chlor;

und

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl;

10 oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin bilden,

15 wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl und Halogen,

oder

20 wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin zwei Substituenten aufweisen können, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom des Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin, an das sie gemeinsam gebunden sind, ein Azetidin oder Oxetan bilden,

25 worin dieses Azetidin und Oxetan seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus, 3-Methyl und 3-Ethyl;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆ Cycloalkyl-C₁-C₄-Alkoxy;

30 A¹ für CH steht und A² für N steht;

oder

A¹ für N steht und A² für CH steht;

oder

A¹ und A² für CH stehen;

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R¹ für C₂-C₄-Alkyl oder Benzyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₂-Alkoxy, und Aminocarbonyloxy,

wobei Benzyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Fluor-Substituenten;

10 und

R² für Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl steht;

oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin bilden,

15 wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Methoxymethyl und Fluor,

oder

20 wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin zwei Substituenten aufweisen können, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom des Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin, an das sie gemeinsam gebunden sind, ein Azetidin oder Oxetan bilden,

25 worin dieses Azetidin und Oxetan seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus, 3-Methyl und 3-Ethyl;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Cyclopropylmethoxy;

A¹ für CH steht und A² für N steht;

oder

30 A¹ für N steht und A² für CH steht;

oder

A¹ und A² für CH stehen;

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methoxyethyl, Hydroxy-secButyl, secButyl
Carbamat, Methoxy-secButyl und Benzyl,

wobei Benzyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Fluorsubstituenten;

und

R² für Wasserstoff oder Methyl steht;

oder

10 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Azetidin, Pyrrolidin,
Piperidin, Morpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin bilden,

wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin
substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus
der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Methoxymethyl und Fluor,

15 oder

wobei Azetidin zwei Substituenten aufweisen kann, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom des
Azetidin, an das sie gemeinsam gebunden sind, ein Oxetan bilden, R³ ausgewählt ist aus der
Gruppe bestehend aus Methyl und Cyclopropylmethoxy;

A¹ für CH steht;

20 und

A² für N steht;

oder

A¹ für N steht;

und

25 A² für CH steht;

oder

A¹ und A² für CH stehen;

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

30 R¹ für Benzyl steht, wobei Benzyl substituiert ist mit 2 Fluorsubstituenten;

und

R^2 für Methyl steht;

R^3 für Methyl steht;

A^1 und A^2 für CH stehen;

- 5 oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für sec Butyl steht, das mit einem Substituent ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy und Carbamat substituiert sein kann.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Methoxyethyl steht.

- 10 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Benzyl steht, das mit 1-2 Fluorsubstituenten substituiert sein kann.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welchen R^2 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welchen R^2 für Methyl steht.

- 15 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein 2-Methoxymethyl-Pyrrolidin, 3-Methoxy-Pyrrolidin 4,4 Difluor-Piperidin, 3-Methyl-Piperidin Morpholin, 1,1-Dioxidothiomorpholin oder 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl bilden.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Methyl steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Cyclopropylmethoxy steht.

- 20 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher A^1 für CH und A^2 für N steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher A^1 für N und A^2 für CH steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher A^1 und A^2 für CH stehen.

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

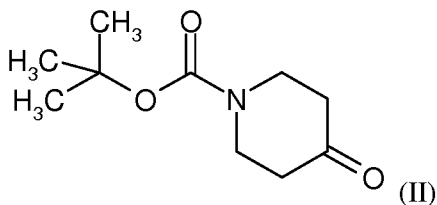
Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

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

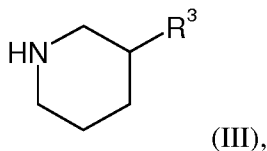
Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), und von deren Ausgangsstoffen und Zwischenprodukten, oder ihrer Salze, ihrer Solvate
5 oder der Solvate ihrer Salze, wobei

[A] Verbindungen der Formel (II)

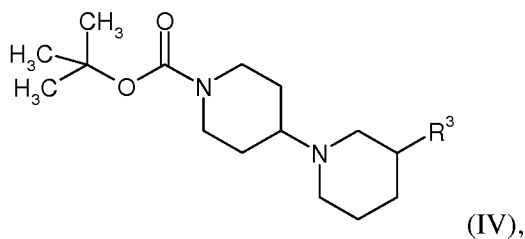


mit Verbindungen der Formel (III)



10 in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

in Gegenwart eines Reduktionsmittels zu Verbindungen der Formel (IV)

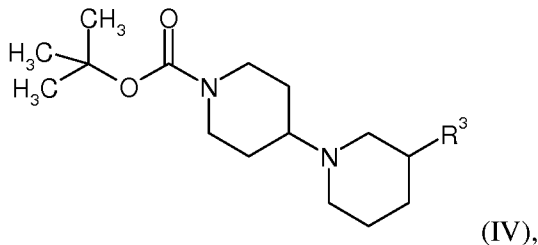


in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

umgesetzt werden,

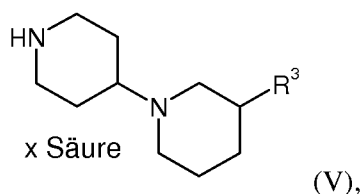
15 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

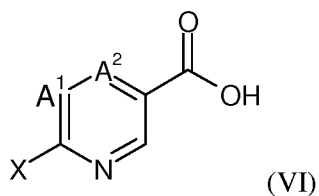
in Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der Formel (V)



in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,
umgesetzt werden

5 oder

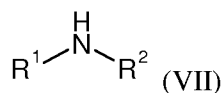
[C] Verbindungen der Formel (VI)



in welcher X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan steht,

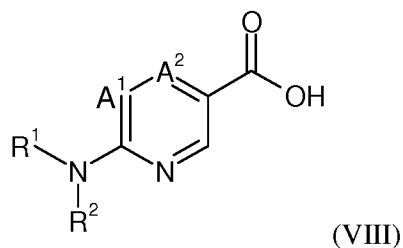
in welcher A¹ für CH steht und A² für CH oder N steht,

10 mit Verbindungen der Formel (VII)



in welcher R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zu Verbindungen der Formel (VIII)

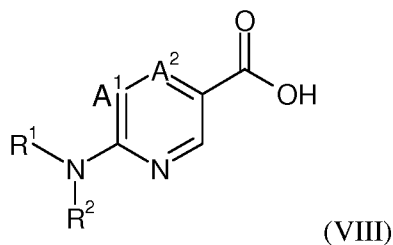


15 in welcher A¹ für CH steht, A² für CH oder N steht und R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

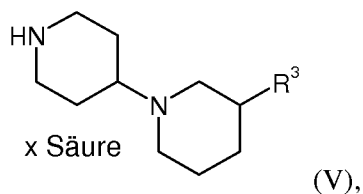
umgesetzt werden oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII)

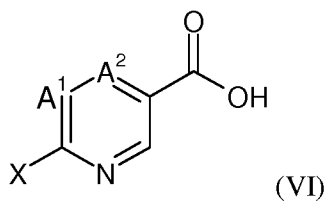
- 16 -



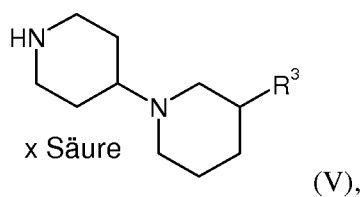
in welcher R^1 , R^2 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,
mit Verbindungen der Formel (V)



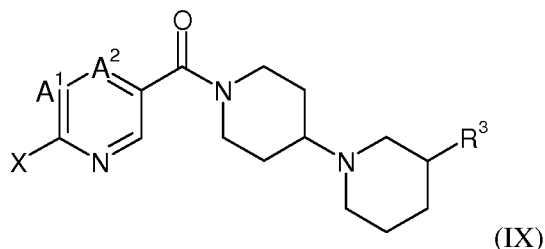
- 5 in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,
in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes, zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden oder
[E] Verbindungen der Formel (VI)



- 10 in welcher X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan steht,
 A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit der Proviso, dass wenn X für Halogen steht A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht,
mit Verbindungen der Formel (V)



- 15 in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,
in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes zu Verbindungen der Formel (IX)



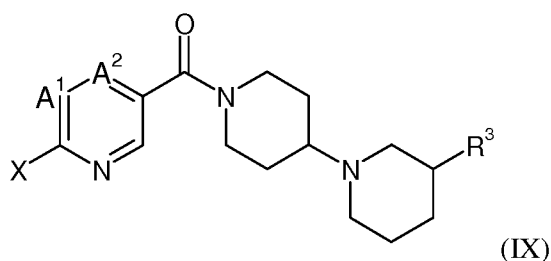
in welcher R^3 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

in welcher X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan steht,

mit der Proviso, dass wenn X für Halogen steht A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht,

5 umgesetzt werden oder

[F] Verbindungen der Formel (IX)

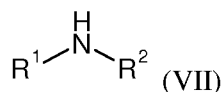


in welcher R^3 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

in welcher X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan steht,

10 mit der Proviso, dass wenn X für Halogen steht A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht,

mit Verbindungen der Formel (VII)



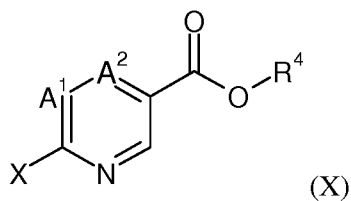
in welcher R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden, in welcher in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A^1 und A^2 die

15 oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit der Proviso, dass für den Fall, dass X in Formel (IX) für Halogen steht, A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht oder

[G] Verbindungen der Formel (X)



X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan stehen,

R⁴ für C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht und

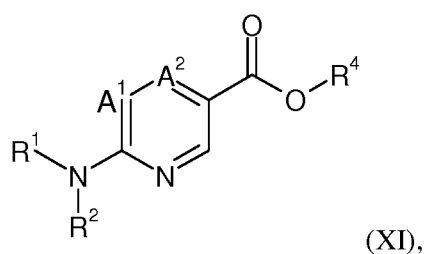
A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der Formel (VII)



in welcher R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zu Verbindungen der Formel (XI)



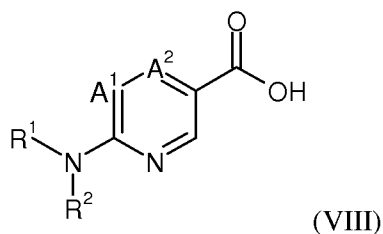
R⁴ für C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht und

10 in welcher R¹, R², A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen

umgesetzt werden

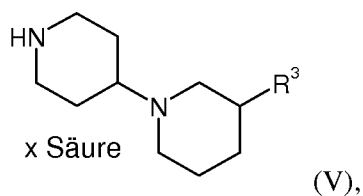
oder

[H] Verbindungen der Formel (VIII)



15 in welcher R¹, R², A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

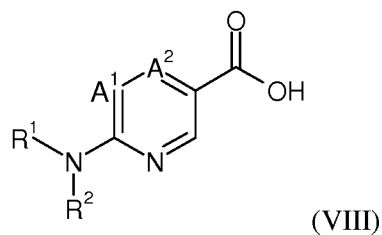
mit Verbindungen der Formel (V)



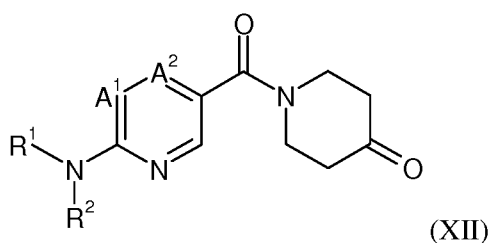
in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden oder

[I] Verbindungen der Formel (VIII)

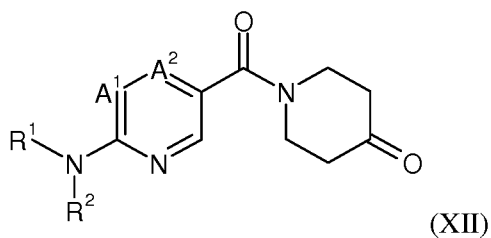


- 5 in welcher R^1 , R^2 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit Piperidin-4-on zu Verbindungen der Formel (XII)

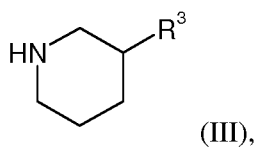


in welcher R^1 , R^2 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt werden oder

- 10 [J] Verbindungen der Formel (XII)



in welcher R^1 , R^2 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit Verbindungen der Formel (III)



- 15 in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, in Gegenwart eines Reduktionsmittels zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden.

Die Umsetzung nach Verfahren [A] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 60°C bei Normaldruck und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base.

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

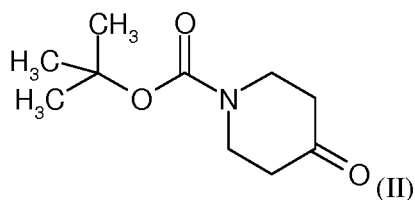
Basen sind beispielsweise organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

Reduktionsmittel sind beispielsweise Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran, bevorzugt ist Natriumtriacetoxyborhydrid.

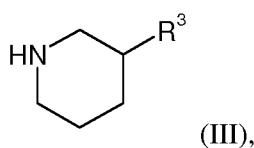
Die Verbindungen der Formeln (II) und (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Alternativ zu dem oben beschriebenen Verfahren [A] kann die Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) auch ein Verfahren aufweisen, wobei

[K] Verbindungen der Formel (II)

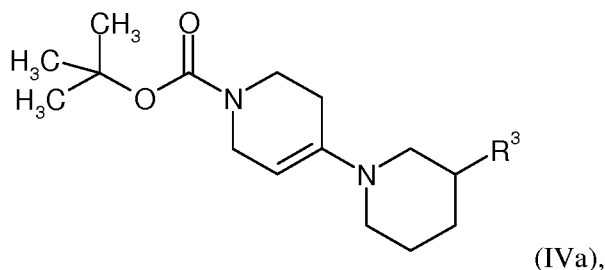


mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

zu Verbindungen der Formel (IVa)

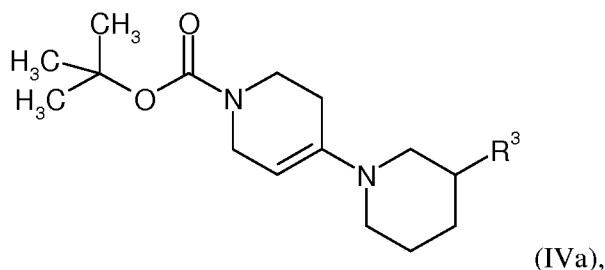


in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

umgesetzt werden,

5 oder

[L] Verbindungen der Formel (IVa)



in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

in Gegenwart eines Reduktionsmittels zu Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden.

- 10 Reduktionsmittel in einer Umsetzung nach Verfahren [L] können beispielsweise Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminium-hydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid, Boran-Tetrahydrofuran, oder Wasserstoff in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren sein.

- 15 Die Umsetzung nach Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 60°C bei Normaldruck.

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

- 20 Säuren sind beispielsweise Chlorwasserstoff und Trifluoressigsäure bevorzugt ist Chlorwasserstoff. Bevorzugt werden diese Säuren in einem inerten Lösungsmittel gelöst zugegeben. Ein bevorzugtes Lösungsmittel hierfür ist Dioxan.

Die Umsetzung nach Verfahren [C] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in einer Mikrowellenapparatur, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 100°C

bis 220°C bei Normaldruck bis 5 bar.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder N-Methylmorpholin, oder Dimethylformamid, oder Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, oder Acetonitril.

- 5 Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Ebenso ist es möglich, zumindest einen der Reaktanden, wie z.B. Morpholine, als Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist n-Propanol oder Morpholin.

- Die Umsetzung nach Verfahren [D] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis
10 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Acetonitril.

- 15 Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-
20 Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxy-carbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid (T3P), oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyl-
25 uroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder *N*-Hydroxysuccinimid, oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

- Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin.
- 30

Vorzugsweise wird die Kondensation mit Propanphosphonsäureanhydrid durchgeführt.

Die in der Umsetzung nach Verfahren [E] angegebenen Dehydratisierungsreagenzien können beispielsweise solche sein, wie sie im Zusammenhang mit den Umsetzungen nach Verfahren [D] beschrieben wurden.

Die in der Umsetzung nach Verfahren [F] angegebenen Reduktionsmittel können beispielsweise
5 solche sein, wie sie im Zusammenhang mit den Umsetzungen nach Verfahren [C] oder [G] beschrieben wurden.

Die Umsetzung nach Verfahren [G] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Isopropanol oder Ether wie Diethylether,
10 Dioxan, Tetrahydrofuran oder N-Methylmorpholin, oder Dimethylformamid, oder Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, oder Acetonitril. Bevorzugt sind Acetonitril und N-Methylmorpholin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium-, Kalium- oder Caesiumcarbonat, oder Natrium-, Kalium- oder Caesiumhydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine
15 z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat.

Die Verbindungen der Formeln (X) und (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Umsetzung nach Verfahren [H] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln,
20 gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Besonders
25 bevorzugt ist Acetonitril.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N','-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxy-carbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid (T3P), oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-

methylyuronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder N-Hydroxysuccinimid, oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

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

10 Vorzugsweise wird die Kondensation mit Propanphosphonsäureanhydrid durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (VIII) können hergestellt werden, indem bei Verbindungen der Formel (XI) der Carbonsäureester verseift wird.

Die Verseifung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart zumindest einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 90°C bei Normaldruck.

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

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise polare Lösungsmittel wie Alkohole, beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diäthylether, Dioxan, 20 Tetrahydrofuran oder N-Methylmorpholin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dioxan, Ethanol und Gemische von Tetrahydrofuran und Methanol.

Reduktionsmittel in einer Umsetzung nach Verfahren [H] können beispielsweise Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium- 25 bis-(2-methoxyethoxy)aluminium-hydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran sein.

Die Umsetzung nach Verfahren [I] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

30 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Acetonitril.

- Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N','-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid (T3P), oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder N-Hydroxysuccinimid, oder Mischungen aus diesen, mit Basen.
- Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium-, Kalium- oder -, Caesiumcarbonat oder Natrium-, Kalium- oder Caesiumhydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit Propanphosphonsäureanhydrid durchgeführt.

- Reduktionsmittel in einer Umsetzung nach Verfahren [J] können beispielsweise Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran sein.
- Reduktionsmittel in einer Umsetzung nach Verfahren [J] können beispielsweise Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran sein.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei dieses Verfahren Umsetzungen nach den zuvor beschriebenen Verfahren, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend die Kombinationen

- [A] und [B],
 [C] und [D],
 [E] und [F],
 [G] und [H],
 [I] und [J],
 [A], [B] und [D],

[A], [B] und [E],

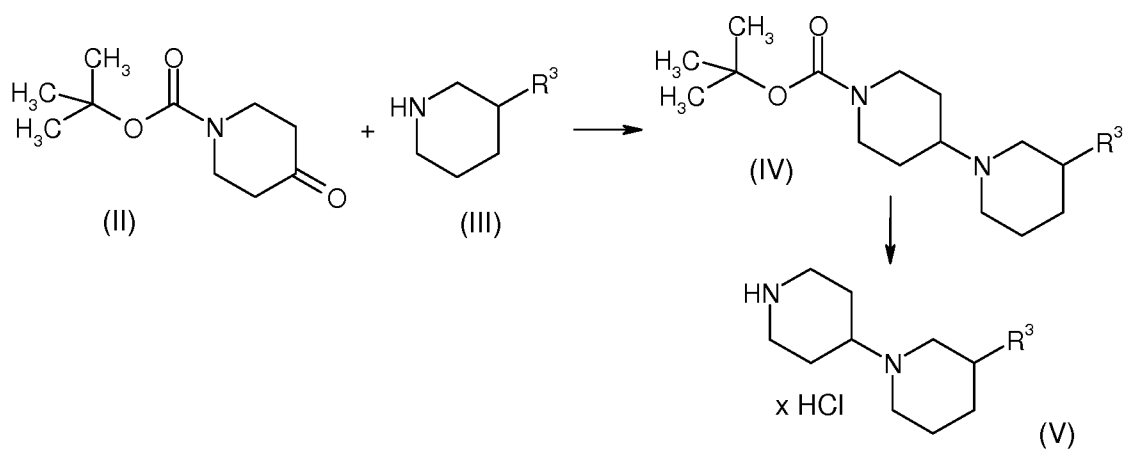
[A], [B] und [H],

[A], [B], [E] und [F],

aufweist.

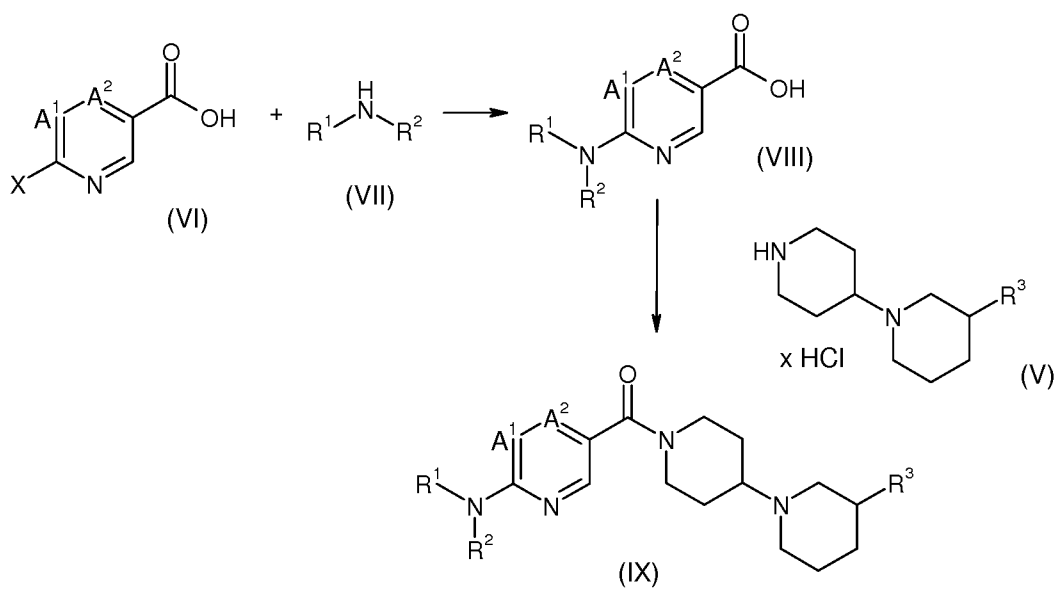
- 5 Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) kann durch folgende Syntheschemata verdeutlicht werden.

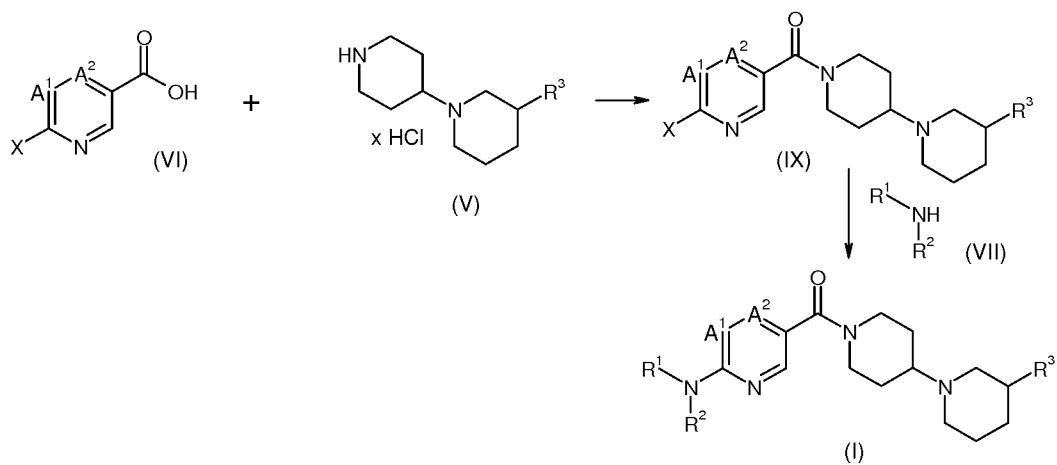
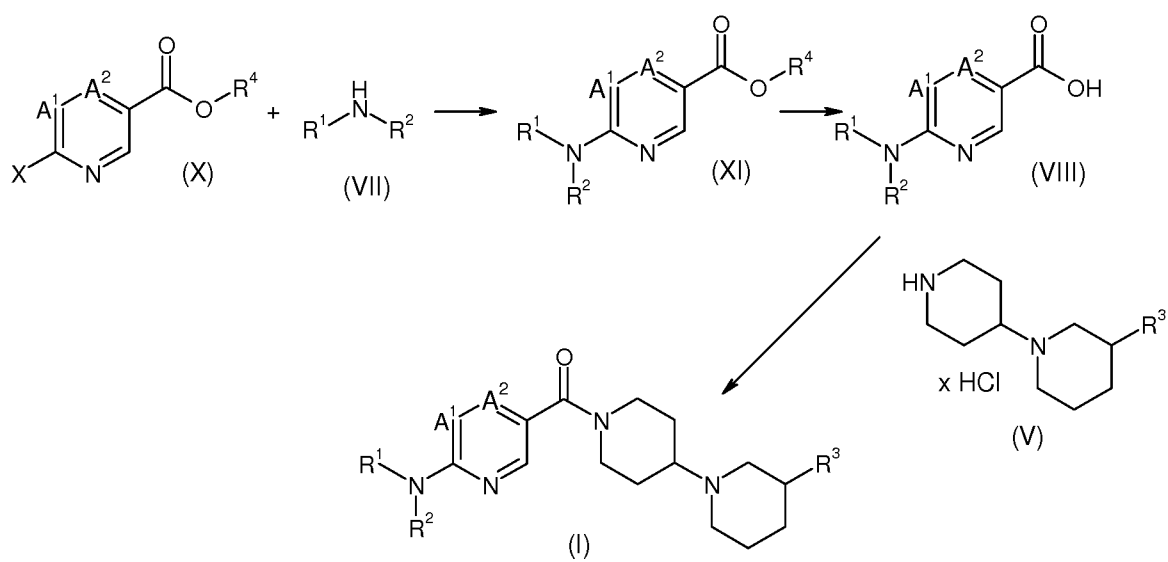
Syntheschema 1:

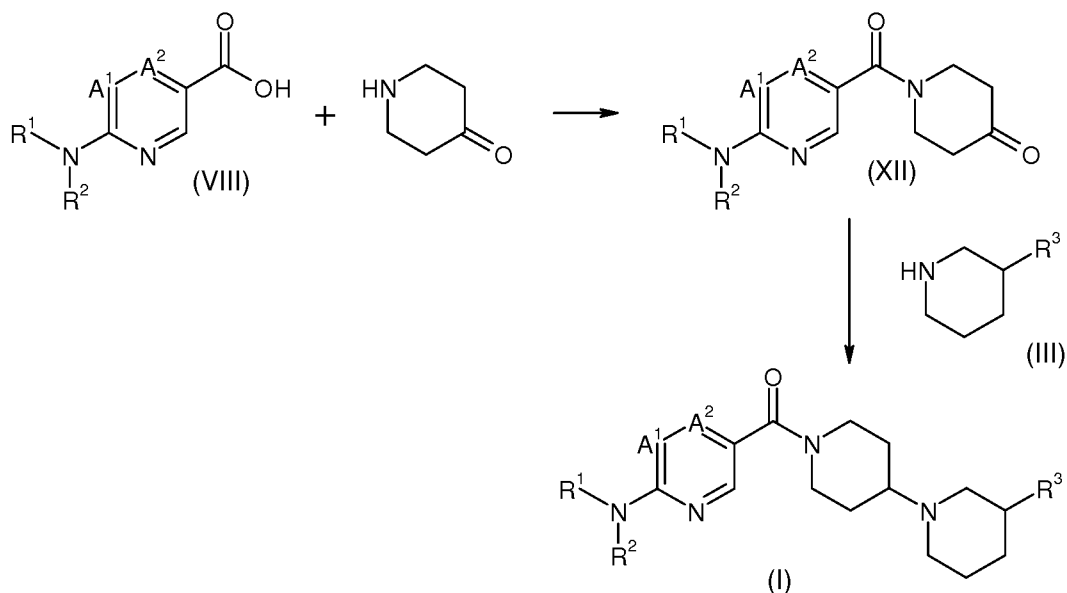


10

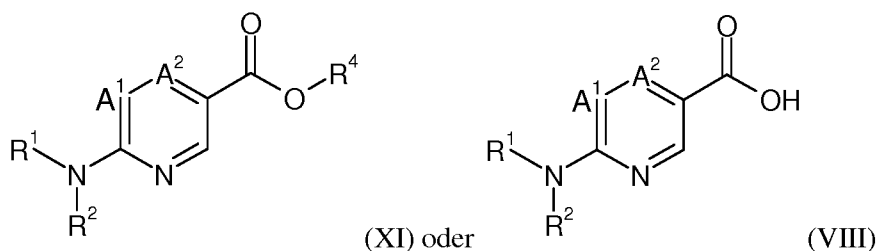
Syntheschema 2:



Syntheseschema 3:**Syntheseschema 4:**

Syntheschema 5 (alternative Route):

Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



5 in welcher

R^1 für Benzyl steht, wobei Benzyl substituiert ist mit 2 Fluorsubstituenten;

und

R^2 für Methyl steht;

R^4 für C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht;

10 A^1 und A^2 für CH stehen;

und ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

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

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

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

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

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

15 20

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

25 30

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

Außerdem eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus. Beispiele für Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus sind diabetische Herzerkrankungen, wie beispielsweise diabetische koronare Herzerkrankungen, diabetische koronare mikrovaskuläre Herzerkrankungen (coronary microvascular disease, MVD), diabetische Herzinsuffizienz, diabetische Kardiomyopathie und Herzinfarkt, Bluthochdruck, diabetischen Mikroangiopathien, diabetische Retinopathie, diabetische Neuropathie, Schlaganfall, diabetische Nephropathie, diabetische erektile Dysfunktion, diabetische Geschwüre an den Extremitäten und diabetisches Fußsyndrom. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eignen sich außerdem zur Förderung der diabetischen Wundheilung, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera. Die Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera ist beispielsweise definiert als eine Verbesserung des Wundverschlusses.

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

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie, Stentimplantation oder
5 aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag und pulmonale Hypertonie.

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

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

Besonders eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur primären und/oder sekundären
20 Prävention sowie Behandlung der Herzinsuffizienz.

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

30 Ganz besonders eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, und/oder Durchblutungsstörungen und Mikroangiopathien bei Diabetes mellitus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung der oben genannten Erkrankungen bei Kindern.

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

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

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

- 10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

- Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus, diabetischen Herzerkrankungen, diabetischen koronaren Herzerkrankungen, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischer Kardiomyopathie und Herzinfarkt, diabetischer Mikroangiopathie, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.
- 15
20

- Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.
- 25

- Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind kompetitive Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus, diabetischen Herzerkrankungen, diabetischen koronaren Herzerkrankungen, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischer Kardiomyopathie und Herzinfarkt, diabetischer Mikroangiopathie, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer
- 30

Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel enthaltend mindestens einen
5 Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus, diabetischen Herzerkrankungen, diabetischen koronaren Herzerkrankungen, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischer Kardiomyopathie und Herzinfarkt,
10 diabetischer Mikroangiopathie, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel enthaltend mindestens einen
15 Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten,
20 diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel enthaltend mindestens einen kompetitiven Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen, zur Behandlung
25 und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus, diabetischen Herzerkrankungen, diabetischen koronaren Herzerkrankungen, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischer Kardiomyopathie und Herzinfarkt, diabetischer Mikroangiopathie, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischen
30 Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel enthaltend mindestens einen Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Fettstoffwechsel verändernden
35 Wirkstoffen, Antidiabetika, Blutdruck-Senkern, Sympathikustonus senkenden Mitteln,

durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkenden Mitteln sowie Antioxidantien, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, organischen Nitraten und NO-Donatoren, IP- Rezeptor Agonisten, positiv inotrop wirksamen Verbindungen, Calcium-Sensitizern, ACE Inhibitoren, cGMP und cAMP modulierenden Verbindungen, natriuretischen Peptiden, NO-unabhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, NO-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, den Energiestoffwechsel des Herzens modulierenden Verbindungen, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika, Analgetika, Antidepressiva und anderen Psychopharmaka.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel enthaltend mindestens einen kompetitiven Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, Antidiabetika, Blutdruck-Senkern, Sympathikustonus senkenden Mitteln, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkenden Mitteln sowie Antioxidantien, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, organischen Nitraten und NO-Donatoren, IP- Rezeptor Agonisten, positiv inotrop wirksamen Verbindungen, Calcium-Sensitizern, ACE Inhibitoren, cGMP und cAMP modulierenden Verbindungen, natriuretischen Peptiden, NO-unabhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, NO-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, den Energiestoffwechsel des Herzens modulierenden Verbindungen, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika, Analgetika, Antidepressiva und anderen Psychopharmaka.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus, diabetischen Herzerkrankungen, diabetischen koronaren Herzerkrankungen, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischer Kardiomyopathie und Herzinfarkt, diabetischer Mikroangiopathie, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens eines Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten oder eines Arzneimittels enthaltend mindestens einen Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischen
5 Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus, diabetischen Herzerkrankungen, diabetischen koronaren Herzerkrankungen, diabetischen koronaren
10 mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischer Kardiomyopathie und Herzinfarkt, diabetischer Mikroangiopathie, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, in Menschen und
15 Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens eines kompetitiven Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten oder eines Arzneimittels enthaltend mindestens einen kompetitiven Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten.

Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Rezeptorliganden oder Verbindungen, die Adrenorezeptor α_2C Rezeptor-Agonist-vermittelte
20 biologische Antworten blockieren oder hemmen. Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten im Sinne der vorliegenden Erfindung können kompetitive Antagonisten, nicht kompetitive Antagonisten, inverse Agonisten oder allosterische Modulatoren sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind
25 Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, Antidiabetika, Blutdruck-Senker, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkende Mittel sowie Antioxidantien, Aldosteron- und
30 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, organische Nitrate und NO-Donatoren, IP- Rezeptor Agonisten, positiv inotrop wirksame Verbindungen, ACE Inhibitoren, cGMP und cAMP modulierende Verbindungen, Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase, die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, den Energiestoffwechsel des Herzens modulierende Verbindungen, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren,
35 NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika (COX-

Inhibitoren, LTB₄-Rezeptor-Antagonisten, LTB₄-Synthese Hemmer), Analgetika (Aspirin), Antidepressiva und andere Psychopharmaka.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Kombinationen mit mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen mit mindestens einem den Fettstoffwechsel verändernden
5 Wirkstoff, einem Antidiabetikum, einem blutdrucksenkenden Wirkstoff und/oder einem antithrombotisch wirkenden Mittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können vorzugsweise mit einem oder mehreren der im folgenden genannten Wirkstoffe kombiniert werden:

- den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der
10 Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, ACAT-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe
15 oder SMP-797, LDL-Rezeptor-Induktoren, Cholesterin-Absorptionshemmer wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimide, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. Elobixibat (AZD-7806), S-8921, AK-105, Canosimibe (BARI-
20 1741, AVE-5530), SC-435 oder SC-635, MTP-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide oder JTT-130, Lipase-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, LpL-Aktivatoren, Fibrate, Niacin, CETP-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib, Dalcetrapib (JTT-705) oder CETP Vakzine (Avant), PPAR- γ - und/oder PPAR- δ -Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone und/oder
25 Endurobol (GW-501516), RXR-Modulatoren, FXR-Modulatoren, LXR-Modulatoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin oder 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren, Lp(a)-Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Rimonabant oder Surinabant (SR-147778), Leptin-Rezeptor-Agonisten, Bombesin-Rezeptor-Agonisten,
30 Histamin-Rezeptor-Agonisten, Agonisten des Niacin-Rezeptors, wie beispielhaft und vorzugsweise Niacin, Acipimox, Acifran oder Radecol, sowie der Antioxidantien / Radikalfänger wie beispielhaft und vorzugsweise Probucol, Succinobucol (AGI-1067), BO-653 oder AEOL-10150;
- Antidiabetika, die in der Roten Liste 2014, Kapitel 12 genannt sind. Unter Antidiabetika
35 werden vorzugsweise Insulin und Insulinderivate sowie oral wirksame hypoglykämische

- Wirkstoffe verstanden. Insulin und Insulinderivate umfasst hierbei sowohl Insuline tierischen, menschlichen oder biotechnologischen Ursprungs als auch Gemische hieraus. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Glukosidase-Inhibitoren und PPAR-gamma-Agonisten. Als
- 5 Sulphonylharnstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid oder Gliclazid, als Biguanid sei beispielhaft und vorzugsweise genannt Metformin, als Meglitinid-Derivate seien beispielhaft und vorzugsweise genannt Repaglinid oder Nateglinid, als Glukosidase-Inhibitoren seien beispielhaft und vorzugsweise genannt Miglitol oder Acarbose, Oxadiazolidinone, Thiazolidindione, GLP 1-Rezeptor-Agonisten,
- 10 Glukagon-Antagonisten, Insulin-Sensitizer, CCK 1-Rezeptor-Agonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme sowie der Kaliumkanalöffner, wie z.B. denjenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart sind;
- 15 • den Blutdruck senkenden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Valsartan, Candesartan, Embusartan oder Telmisartan, ACE-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder
- 20 Trandopril, beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, alpha-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, ECE-
- 25 Inhibitoren, Rhokinase Inhibitoren und der Vasozeptidase-Inhibitoren, sowie der Diuretika, wie beispielhaft und vorzugsweise einem Schleifendiuretikum wie Furosemid, Bumetanid oder Torsemid, oder einem Thiazid- oder Thiazid-ähnlichen Diuretikum wie Chlorthiazid oder Hydrochlorthiazid oder A1 Antagonisten wie Rolofylline, Tonopofylline und SLV-320;
- den Sympathikustonus senkende Mittel wie beispielhaft und vorzugsweise Reserpin, Clonidin
- 30 oder alpha-Methyl-Dopa, oder in Kombination mit einem Kaliumkanal-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Minoxidil, Diazoxid, Dihydralazin oder Hydralazin,
- antithrombotisch wirkenden Mitteln, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin, Cilostazol oder Dipyridamol, oder der Antikoagulantien wie Thrombin-
- 35 Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder

- 5 Abciximab, einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, Edoxaban (DU-176b), Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat oder mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin;
- Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton, Eplerenon oder Finerenon;
 - 10 • Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan oder Satavaptan (SR-121463);
 - organischen Nitraten und NO-Donatoren wie beispielhaft und vorzugsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, oder in Kombination mit inhalativem NO;
 - 15 • IP-Rezeptor Agonisten wie wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Treprostinil, Beraprost und Selexipag (NS-304);
 - positiv-inotrop wirksame Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Herzglycosiden (Digoxin), beta-adrenergen und dopaminergen Agonisten wie Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin oder Dobutamin;
 - Calcium-Sensitizern, wie beispielhaft und vorzugsweise Levosimendan;
 - 20 • Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil sowie PDE 3-Inhibitoren wie Milrinone;
 - natriuretischen Peptiden, wie z.B. "atrial natriuretic peptide" (ANP, Anaritide), "B-type natriuretic peptide" oder "brain natriuretic peptide" (BNP, Nesiritide), "C-type natriuretic peptide" (CNP) sowie Urodilatin;
 - 25 • NO-unabhängigen, jedoch Häm-abhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;
 - 30 • NO- und Häm-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;

- Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase (HNE), wie beispielsweise Sivelestat und DX-890 (Reltran);
- die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, wie beispielsweise Tyrosinkinase-Inhibitoren und Multikinase Inhibitoren, insbesondere Sorafenib, Imatinib, Gefitinib und Erlotinib; und/oder
- den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussenden Verbindungen, wie beispielweise Eto-moxir, Dichloracetat, Ranolazine und Trimetazidine.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie einen oder mehrere weitere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), Diuretika, beta-Rezeptoren-Blocker, organische Nitrate und NO-Donatoren, ACE-Inhibitoren, Angiotensin AII-Antagonisten, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien, sowie deren Verwendung zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

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

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

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

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

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit
5 magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

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

Bevorzugt ist die orale Applikation.

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

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

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

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

- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

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

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

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wie zuvor beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von
35 diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler

Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen
5 Neuropathien.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie zuvor beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von Herzinsuffizienz, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren
10 Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, peripheren und autonomen Neuropathien, und CREST-Syndrom, sowie zur diabetischen Wundheilung, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel entsprechend der vorherigen Ausführungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera,
35 diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion,

diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen
5 Neuropathien.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel entsprechend der vorherigen Ausführungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von Herzinsuffizienz, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen,
10 Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, peripheren und autonomen Neuropathien, und CREST-Syndrom, sowie zur diabetischen Wundheilung, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

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

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

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse

und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

- Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der
- 5 Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel nicht bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Trifluoracetat", "Oxalat-Salz", "Natrium-Salz" bzw. "x HCl",
- 10 "x CF₃COOH", "xC₂O₄²⁻", "x Na⁺" bei solchen Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

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

A) Beispiele**Abkürzungen:**

Å	Angström
br.	breites Signal (bei NMR)
ca.	circa
d	Tag(e), Dublett (bei NMR)
DC	Dünnschicht-Chromatographie
dd	Doppeltes Dublett (bei NMR)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Gew.-%	Gewichtsprozent
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HOBT	1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HV	Hochvakuum
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Lsg.	Lösung
m	Multiplett (bei NMR)
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
q	Quartett (bei NMR)
R _f	Retentionsfaktor (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (bei NMR)
t	Triplett (bei NMR)
T3P	Propanphosphonsäureanhydrid 50%ig in Ethylacetat oder DMF
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

LC-MS- und HPLC-Methoden:**Methode 1 (LC-MS):**

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril +
5 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A;
Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril +
10 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A;
Ofen: 50 °C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode 3 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 30 x 2 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure , Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25
15 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A Ofen:
50°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l
20 Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.1 min 90% A $\rightarrow$ 1.5
min 10% A $\rightarrow$ 2.2 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS):

Instrument MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule:
Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure,
25 Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 3.0 min
10% A $\rightarrow$ 4.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.01 min 100% A (Fluss: 2.5 ml) $\rightarrow$ 5.00 min 100% A; Ofen: 50°C;
Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; Säule: Thermo
30 Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent
B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 3.0 min 10% A $\rightarrow$
4.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.1 min 100%; Ofen: 55°C; Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (LC-MS):

Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2min 98% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A ; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC-MS):

Instrument MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: YMC-Triart C18 3 µ 50 x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 100% A → 2.75 min 5% A → 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm

Methode 9 (präparative HPLC):

Säule: Waters XBridge, 50 x 19 mm, 10 µm, Eluent A: Wasser + 0.5% Ammoniumhydroxid, Eluent B: Acetonitril, 5 min = 95% A, 25min = 50% A, 38min = 50% A, 38,1min = 5% A, 43min = 5% A, 43,01min = 95% A, 48,0min = 5% A; Fluss 20 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 10 (präparative HPLC):

Säule: Chromatorex C18, 250 x 20 mm, 10 µm, Eluent A: Wasser + 0.5% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0.0 min 95% A -> 3.0 min 95% A -> 25 min 70% A -> 38 min 70% A -> 38.1 min 95% A; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11 (präparative HPLC):

Säule: XBridge, 50 x 19 mm, 10 µm, isokratisch 40% Wasser, 55% Methanol, 5% 1%iges Ammoniumhydroxid; Fluss 20 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 12 (präparative HPLC):

Säule: XBridge, 150 x 19 mm, 10 µm, Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Eluent C: konstant + 5% 1%iges Ammoniumhydroxid, 0.0 min 80% A -> 1 min = 80% A -> 6.5 min = 0% A -> 7.5 min 0% A -> 7.6 min 80% A -> 12.0 min 80% A; Fluss 25 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 13 (präparative HPLC):

Säule: Waters XBridge, 50 x 19 mm, 10 µm, Eluent A: Wasser + 0.5% Ammoniumhydroxid, Eluent B: Acetonitril, 0.0 min 95% A -> 5.0 min = 95% A -> 25 min = 70% A -> 38 min = 70% A -> 38.1 min = 5% A -> 43 min = 5% A -> 43.01 min = 95% A -> 48.0 min = 95% A; Fluss 20 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 14 (präparative HPLC):

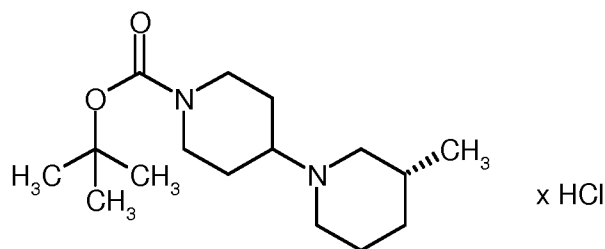
Säule: XBridge, 50 x 19 mm, 10 µm, Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Eluent C: konstant + 0.1% Ammoniumhydroxid, 0.0 min 48% A -> 8.30 min = 48% A -> 8.35 min = 0% A -> 9.15 min 0% A -> 9.20 min 48% A -> 11.00 min 48% A; Fluss 25 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

- 5 Als Mikrowellenreaktor wurde ein Gerät vom Typ Biotage InitiatorTM verwendet.

Die Zuordnung der NMR Daten erfolgt soweit die Signale nicht durch Lösemittel verdeckt sind.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

tert-Butyl-(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-carboxylathydrochlorid

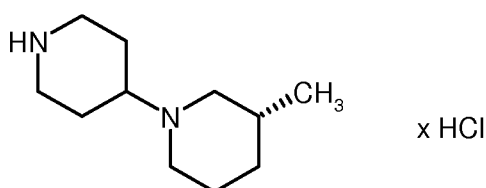


- 5 12.89 g (64.7 mmol) tert-Butyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat wurden zusammen mit 7.70 g (77.6 mmol) (3R)-3-Methylpiperidin sowie ca. 2 g Molsieb 3 Å in 220 ml Dichlormethan bei RT 1 h gerührt. Zu dieser Suspension fügte man anschließend 20.6 g (97.0 mmol) Natriumtriaceoxyborhydrid hinzu und rührt weitere 16 h bei RT. Zur Aufarbeitung wurde mit 200 ml Dichlormethan verdünnt und zweimal mit je 100 ml gesättigter
- 10 Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit ca. 50 ml Dichlormethan in Lösung gebracht und mit 20 ml 4M Chlorwassertoff in Dioxan versetzt. Das
- 15 Gemisch wurde ca. 10 min nachgerührt, anschließend eingedampft und der erhaltene feste Rückstand mit Diethylether ausgerührt. Das Produkt wurde abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und im HV getrocknet. Es wurden 10.7 g (49% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS [Methode 2]: $R_t = 0.54$ min; MS (ESIpos): $m/z = 283$ (M + H)⁺

Beispiel 2A

- 20 (3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidindihydrochlorid



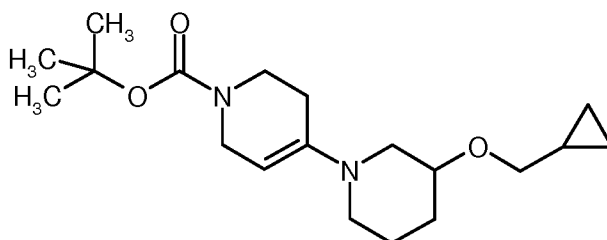
- 196 g (615 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A wurden in 1.2 l Dichlormethan gelöst und mit 230 ml (922 mmol) 4M Chlorwassertoff in Dioxan versetzt wobei die Temperatur des Gemisches bei 25-30°C gehalten wurde. Das Produkt begann nach ca. 1/3 der Zugabe zu kristallisieren. Es
- 25 wurde 20 h bei RT nachgerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 154 ml (614 mmol) 4M Chlorwassertoff in Dioxan hinzugefügt. Es wurde 6 h bei RT nachgerührt und

anschließend mit 500 ml tert-Butyl-methylether versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert, zweimal mit je ca. 400 ml tert-Butyl-methylether gewaschen und im Vakuum bei ca. 60°C getrocknet. Es wurden 154 g (97% d. Th.) des Zielproduktes erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.90 (d, 3H), 1.01 - 1.17 (m, 1H), 1.65 - 2.12 (m, 5H),
5 2.18 - 2.35 (m, 2H), 2.73 - 2.98 (m, 3H), 3.21 - 3.47 (m, 4H), 8.96 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H),
10.86 (br. s., 1H).

Beispiel 3A

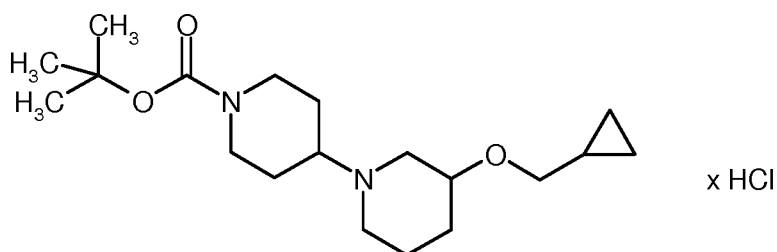
tert-Butyl-4-[3-(cyclopropylmethoxy)piperidin-1-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



10 4.89 g (24.5 mmol) tert-Butyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat wurden zusammen mit 4.70 g (24.5 mmol) 3-(Cyclopropylmethoxy)piperidinhydrochlorid sowie 93 mg (0.49 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 40 ml Toluol 18h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8.25 g (100% d. Th.) des Produktes erhalten, das ohne
15 weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 4A

tert-Butyl-3-(cyclopropylmethoxy)-1,4'-bipiperidin-1'-carboxylathydrochlorid



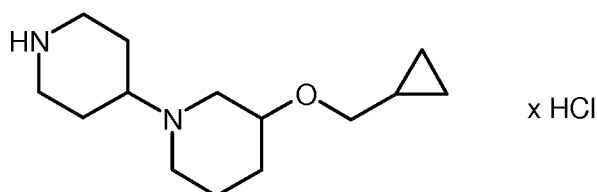
8.25 g (24,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A wurden in 75 ml Essigsäureethylester gelöst
20 und mit 1.00 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt. Das Gemisch wurde 18 h unter Normaldruck bei RT hydriert. Anschließend wurde das Gemisch über Kieselgur filtriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in ca. 50ml Diethylether gelöst und mit 6.2 ml 4M Chlorwassertoff in Dioxan versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde ca. 5 min verrührt, filtriert und mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen
25 im Hochvakuum wurden 5.90 g (64% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS [Methode 2]: $R_t = 0.66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 339$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.10 - 0.25 (m, 2H), 0.41 - 0.51 (m, 2H), 0.91 - 1.08 (m, 1H), 1.21 - 1.33 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.48 - 1.62 (m, 2H), 1.65 - 2.12 (m, 5H), 2.58 - 2.85 (m, 3H), 2.98 - 3.10 (m, 1H), 3.20 - 3.50 (m, 5H), 3.71 - 3.82 (m, 1H), 3.95 - 4.13 (m, 2H), 8.92 und 10.72 (br. 2s, 1H).

Beispiel 5A

3-(Cyclopropylmethoxy)-1,4'-bipiperidindihydrochlorid

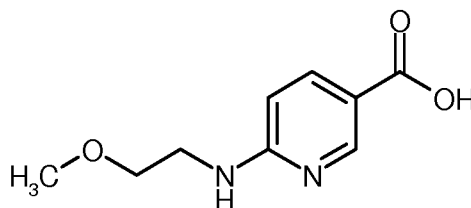


5.90 g (15.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst und mit 79 ml (19.7 mmol) 4M Chlorwassertoff in Dioxan versetzt wobei die Temperatur des Gemisches bei 25-30°C gehalten wurde. Das Produkt begann nach ca. 1/3 der Zugabe zu kristallisieren. Es wurde 22 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand in ca. 50 ml Diethylether ausgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert, mit je ca. 50 ml Diethylether gewaschen und im Vakuum bei ca. 40°C getrocknet. Es wurden 4.64 g (95% d. Th.) des Zielproduktes erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.10 - 0.30 (m, 2H), 0.41 - 0.53 (m, 2H), 0.92 - 1.10 (m, 1H), 1.26 - 1.41 (m, 1H), 1.52 - 1.75 (m, 1H), 1.77 - 2.40 (m, 8H), 2.62 - 2.75 (m, 1H), 2.78 - 2.98 (m, 3H), 3.00 - 3.19 (m, 1H), 3.21 - 3.47 (m, 4H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 8.85 - 9.40 (br. m, 2H), 11.30 (br. s., 1H).

Beispiel 6A

6-[(2-Methoxyethyl)amino]nicotinsäure



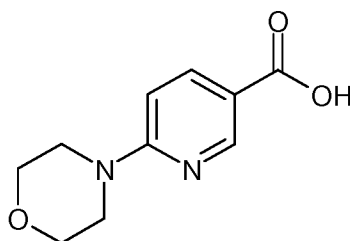
5.00 g (31.7 mmol) 6-Chlornicotinsäure, 27.6 ml (317 mmol) 2-Methoxyethylamin und 35 ml 2-Propanol wurden aufgeteilt in 5 Portionen in der Mikrowelle 1h auf 180°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden die Ansätze vereinigt und mit 500 ml tert-Butyl-methylether ausgerührt und abfiltriert. Der Feststoff wurde in 30 ml Wasser aufgenommen und mit 10%iger Essigsäure auf

pH4 angesäuert, der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt mit tert-Butyl-methylether gewaschen und im HV getrocknet wobei 2.20 g (35% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden. Nach Einengen des Filtrats auf ca. 1/3 des Lösemittelvolumens wurden durch Kristallisation weitere 1.00 g (16% d.Th.) der Titelverbindung gewonnen.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2.81 (td, 2H), 3.40 (td, 2H), 3.45 (br. s., 3H), 6.41 - 6.52 (m, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 7.76 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 7A

6-(Morpholin-4-yl)nicotinsäure



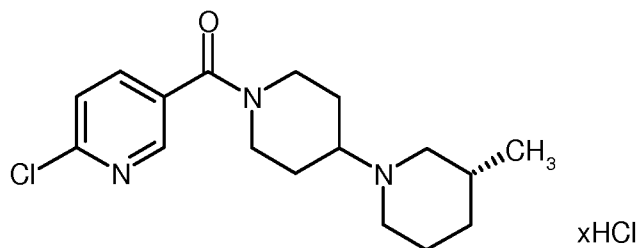
- 10 Eine Mischung von 5.00 g (31.7 mmol) 6-Chlornicotinsäure und 27.7 ml (317 mmol) Morpholin wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit tert-Butyl-methylether ausgerührt und abfiltriert. Der Feststoff wurde in wenig Wasser aufgenommen und mit 10%iger Essigsäure auf pH 4 angesäuert, der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt mit tert-Butyl-methylether gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet wobei 5.94 g (85% d. Th) der
15 Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode8]: $R_t = 1.35$ min; MS (ESIpos): $m/z = 209$ ($M + H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.55 - 3.63 (m, 4H), 3.64 - 3.73 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 11.53 - 13.28 (m, 1H).

Beispiel 8A

- 20 (6-Chlorpyridin-3-yl)[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon Hydrochlorid



- Eine Mischung von 3.09 g (19.6 mmol) 6-Chlornicotinsäure und 5.00 g (19.6 mmol) (3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin Dihydrochlorid in 39 ml Acetonitril wurde mit 17.1 ml (98 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 13.7 ml (23.5 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in
25 Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigter

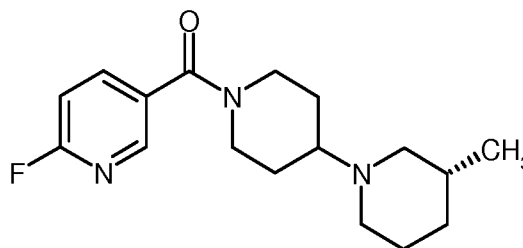
- Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 30 min gerührt, anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan gelöst und mit 5 ml 4N Salzsäure in Dioxan versetzt.
- 5 Die Mischung wurde eingeeengt, mit tert-Butyl-methylether ausgerührt und der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet. Es wurden 5.95 g (81% d. Th) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS [Methode 1]: $R_t = 0.42$ min; MS (ESIpos): $m/z = 322$ ($M + H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 (d, 3H), 0.97 - 1.16 (m, 1H), 1.60 - 2.30 (m, 8H),
- 10 2.70 - 2.96 (m, 2H), 3.00 - 3.22 (m, 1H), 3.39 - 3.51 (m, 1H), 3.56 - 3.72 (m, 1H), 4.44 - 4.74 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.48 - 10.70 (br s, 1H).

Beispiel 9A

(6-Fluorpyridin-3-yl)[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



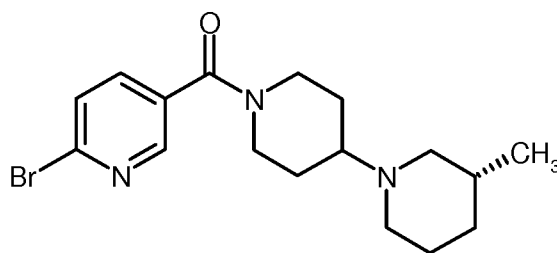
- 15 Eine Mischung von 3.00 g (21.3 mmol) 6-Fluornicotinsäure und 5.43 g (21.3 mmol) (3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin Dihydrochlorid in 72 ml Acetonitril wurde mit 18.5 ml (106 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 14.9 ml (25.5 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 30 min gerührt, anschließend die organische
- 20 Phase eingeeengt und der Rückstand zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und am HV getrocknet. Es wurden 5.70 g (88% d. Th) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.35$ min; MS (ESIpos): $m/z = 306$ ($M + H$)⁺

- 25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 - 0.88 (m, 4H), 1.33 - 1.87 (m, 9H), 2.00 - 2.12 (m, 1H), 2.70 - 2.83 (m, 3H), 2.93 - 3.13 (m, 1H), 3.45 - 3.63 (m, 1H), 4.41 - 4.57 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 8.05 (td, 1H), 8.31 (d, 1H).

Beispiel 10A

(6-Brompyridin-3-yl)[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



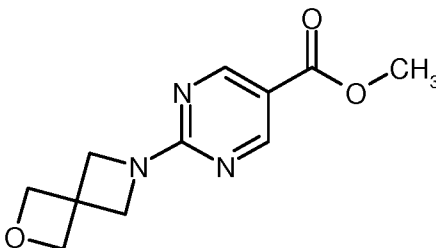
Eine Mischung von 2.00 g (9.90mmol) 6-Bromnicotinsäure und 2.53 g (9.90 mmol) (3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin Dihydrochlorid in 20 ml Acetonitril wurde mit 8.64 ml (49.5 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 6.94 ml (11.9 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 30 min gerührt, anschließend zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, 10 filtriert, eingengt und am HV getrocknet. Es wurden 3.40 g (93% d. Th) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS [Methode 1]: $R_t = 0.48$ min; MS (ESIpos): $m/z = 366$ und 368 ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.72 - 0.88 (m, 4H), 1.30 - 1.86 (m, 9H), 2.00 - 2.16 (m, 1H), 2.67 - 2.83 (m, 3H), 2.95 - 3.11 (m, 1H), 3.44 - 3.61 (m, 1H), 4.35 - 4.58 (m, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 8.44 (d, 1H).

Beispiel 11A

Methyl-2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-carboxylat



Es wurden 14.70 g (85.18 mmol) Methyl-2-chlorpyrimidin-5-carboxylat in 200 ml Acetonitril gelöst und mit 41.20 mg Kaliumcarbonat (298.14 mmol) versetzt. Anschließend wurden 24.17 g (127.77 mmol) 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan Oxalatsalz, hergestellt nach Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4512–4515, addiert und bei 60°C ca. 16 h gerührt. Anschließend wurde der Ansatz in Wasser ausgerührt und dreimal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Anschließend wurde 25 die wässrige Phase noch einmal mit ca. 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten

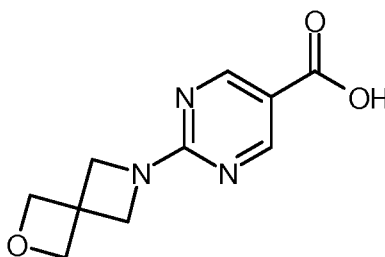
organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in ca. 200 ml Diethylether verrührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Diethylether gewaschen und im HV getrocknet. Es wurden 17.70 g (88 % d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

5 LC-MS [Methode 1]: $R_t = 0.61$ min; MS (ESIpos): $m/z = 236$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.33 (s, 3H), 4.32 (s, 4H), 4.73 (s, 4H), 8.70 - 8.81 (m, 2H).

Beispiel 12A

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



10

17.7 g (75mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A wurden in 120 ml Ethanol vorgelegt und mit 148 ml 1 molarer Natriumhydroxidlösung versetzt und 18 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde eingengt und anschließend erst in ca. 150 ml Wasser gelöst und dann mit 1 M Salzsäure auf pH 5

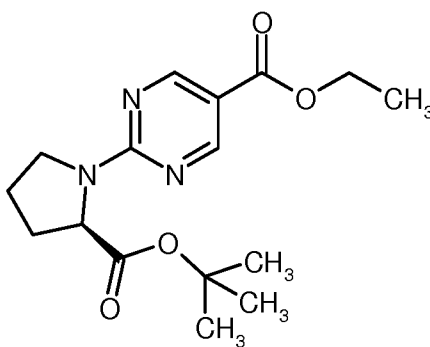
15 Produkt (98 % d. Th.) isoliert.

LC-MS [Methode 7]: $R_t = 0.53$ min; MS (ESIpos): $m/z = 222$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.30 (s, 4H), 4.73 (s, 4H), 8.74 (s, 2H), 12.87 (br. s, 1H).

Beispiel 13A

20 Ethyl-2-[(2R)-2-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-carboxylat



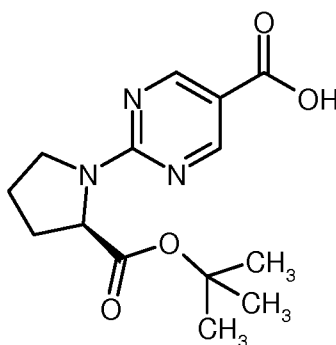
818 mg (4.78 mmol) D-Prolin-t-butylester wurden zu einer Suspension von 1.00 g (4.34 mmol) Ethyl-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-5-carboxylat und 2.40 g (17.4 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Acetonitril getropft. Nach Rühren 18 h bei RT wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester verdünnt, abfiltriert, der Rückstand mit Essigsäureethylester/Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (Elution mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 95:5 - 70:30) gereinigt wobei 564 mg (40 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert wurden.

LC-MS [Methode 1]: $R_t = 1.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 322$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.29 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.87 - 2.04 (m, 3H), 2.26 - 2.39 (m, 1H), 3.57 - 3.75 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.44 - 4.48 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

Beispiel 14A

2-[(2R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-carbonsäure



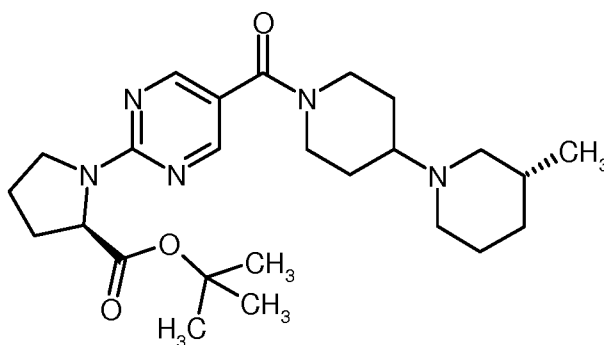
Eine Lösung von 564 mg (1.76 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A in 20 ml THF/Methanol (5:1) wurde mit 8.6 ml 1N Lithiumhydroxydlösung versetzt und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingengt und mit 6N Salzsäure angesäuert und eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Wasser ausgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet. Es wurden 400 mg (78% d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS [Methode 1]: $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 294$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.37 (s, 9H), 1.87 - 2.04 (m, 3H), 2.25 - 2.37 (m, 1H), 3.56 - 3.73 (m, 2H), 4.41 - 4.49 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 12.41 - 13.33 (br. s, 1H).

Beispiel 15A

tert-Butyl-1-(5-[[[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]carbonyl]pyrimidin-2-yl]-D-prolinat



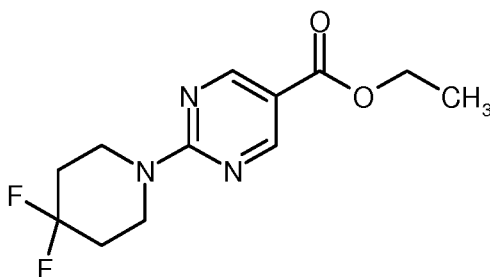
Eine Mischung von 100 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A und 87 mg (0.34
 5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 3 ml Acetonitril wurde mit 0.42 ml (2.39 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 0.24 ml (0.41 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde 1 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 15 min gerührt, anschließend über eine Extrelutkartusche filtriert, mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand
 10 wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 115 mg (73% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 3.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 458$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.73 - 0.89 (m, 4H), 1.28 - 1.80 (m, 18H), 1.84 - 2.12 (m, 4H), 2.23 - 2.37 (m, 1H), 2.61 - 3.22 (m, 4H), 3.4 - 4.8 (m, 5H), 8.34 - 8.49 (m, 2H).

Beispiel 16A

Ethyl-2-(4,4-difluorpiperidin-1-yl)pyrimidin-5-carboxylat



579 mg (4.78 mmol) 4,4-Difluorpiperidin wurden zu einer Suspension 1.00 g (4.34 mmol) Ethyl-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-5-carboxylat und 1.80 g (13.0 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml
 20 Acetonitril gegeben. Es wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester verdünnt, filtriert, der Rückstand mit Essigsäureethylester/Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Elution:

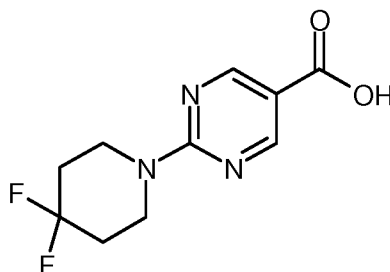
Cyclohexan/Essigsäureethylester 8:1 - 5:1) gereinigt wobei 500 mg (42% d.Th) des Produktes isoliert wurden.

LC-MS [Methode1]: $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 272$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 1.97 - 2.11 (m, 4H), 3.96 - 4.03 (m, 4H),
5 4.28 (q, 2H), 8.82 (s, 2H).

Beispiel 17A

2-(4,4-Difluorpiperidin-1-yl)pyrimidin-5-carbonsäure



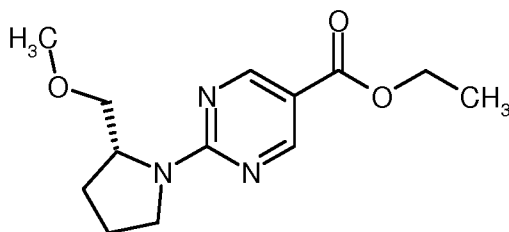
Eine Lösung von 500 mg (1.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A in 5 ml Ethanol wurde mit
10 1.2 ml 3N Natriumhydroxidlösung versetzt und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 6N HCl angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Es wurden 399 mg (89% d. Th) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS [Methode1]: $R_t = 0.78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 244$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.94 - 2.11 (m, 4H), 3.92 - 4.04 (m, 4H), 8.80 (s, 2H).

Beispiel 18A

Ethyl-2-[(2R)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-carboxylat



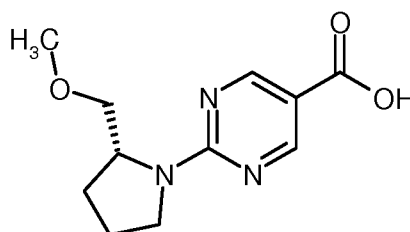
450 mg (3.91 mmol) (R)-(+)-2-(Methoxymethyl)-pyrrolidin wurden zu einer Suspension 818 mg
(3.52 mmol) Ethyl-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-5-carboxylat und 1.47 g (10.7 mmol)
20 Kaliumcarbonat in 9.0 ml Acetonitril gegeben. Es wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester verdünnt, filtriert, der Rückstand mit Essigsäureethylester/Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Elution: Cyclohexan/Essigsäureethylester 8:1 - 5:1) gereinigt wobei 558 mg (59 % d. Th) der Titelverbindung isoliert wurden.

LC-MS [Methode8]: $R_t = 2.75$ min; MS (ESIpos): $m/z = 266$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.29 (t, 3H), 1.86 - 2.09 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.36 (dd, 1H), 3.46 - 3.63 (m, 3H), 4.22 - 4.35 (m, 3H), 8.79 (s, 2H).

Beispiel 19A

5 2-[(2R)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-carbonsäure

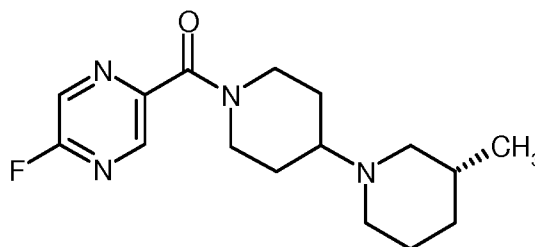


Eine Lösung von 540 mg (2.04mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A in 5 ml Ethanol wurde mit 1.4 ml 3N Natriumhydroxidlösung versetzt und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingeeengt, mit wenig Wasser aufgenommen und mit 6N Salzsäure angesäuert, 10 eingeeengt und am HV getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (797 mg, 60%ige Reinheit) wurde direkt weiter umgesetzt.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 1.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 238$ ($M + H$)⁺

Beispiel 20A

(5-Fluorpyrazin-2-yl)[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



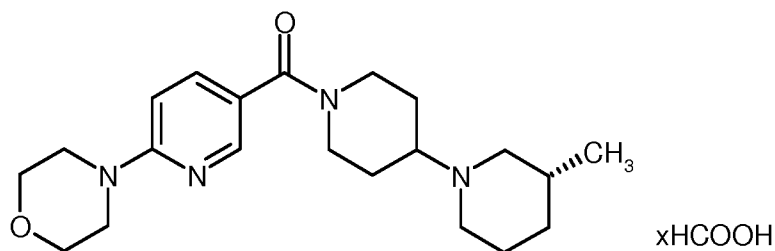
15

260 mg (1.83 mmol) 5-Fluorpyrazin-2-carbonsäure und 560 mg der Verbindung aus Beispiel 2A (2.20 mmol) wurden gelöst in 2 ml Acetonitril und mit 1.1 ml (6.57 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurden 1.2 ml (2.21 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in DMF) addiert und 18 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde anschließend eingeeengt, mit Wasser 20 versetzt und mit ca. 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt und es wurden 156 mg Produkt (28 % d. Th.) isoliert.

LC-MS [Methode 1]: $R_t = 0.35$ min; MS (ESIpos): $m/z = 307$ ($M + H$)⁺

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

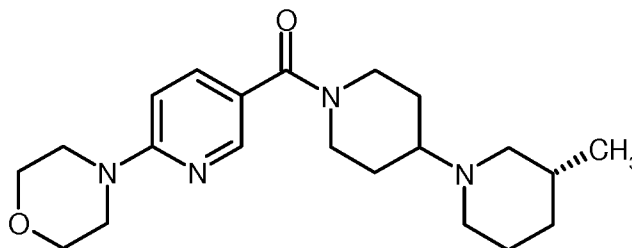
[(3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl][6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]methanon Ameisensäuresalz



- 5 Eine Mischung von 100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A, 73 μ L (0.84 mmol) Morpholin, 0.24 ml (1.40 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 8.4 mg (0.056 mmol) Natriumiodid in 2.0 ml DMSO wurden in einem geschlossenen Gefäß 18 h auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC [Methode 10] gereinigt wobei 93.0 mg (79% d. Th) der Titelverbindung isoliert wurden.
- 10 Alternativ wurde eine Mischung von 100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A, 73 μ L (0.84 mmol) Morpholin, 0.24 ml (1.40 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 6.8 mg (0.056 mmol) DMAP in 2.0 ml Dioxan in der Mikrowelle für 7 h auf 160°C erhitzt. Dabei wurden nach Reinigung des Reaktionsgemisches mittels HPLC [Methode 9] 80 mg (68% d. Th) der Titelverbindung erhalten.
- 15 LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 373$ ($M + H$)⁺
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.78 - 0.92 (m, 4H), 1.35 - 1.69 (m, 6H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 2.58 - 2.68 (m, 1H), 2.73 - 3.04 (m, 4H), 3.46 - 3.54 (m, 4H), 3.64 - 3.72 (m, 4H), 3.73 - 4.75 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.19 (s, 2H).

Beispiel 2

- 20 [(3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl][6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]methanon



Eine Mischung von 1.00 g (4.80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 1.47 g (5.76 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 50 ml Acetonitril wurde mit 4.2 ml (24 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 3.4 ml (5.8 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in

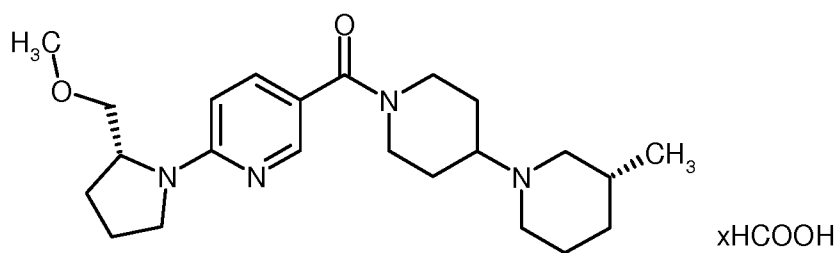
Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 30 min gerührt und die organische Phase weitestgehend eingeeengt. Anschließend wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Methode 11] gereinigt wobei 1.15 g (64% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.50$ min; MS (ESIpos): $m/z = 373$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.73 - 0.89 (m, 4H), 1.31 - 1.81 (m, 9H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.40 - 2.50 (m, 1H), 2.65 - 3.10 (m, 4H), 3.47 - 3.54 (m, 4H), 3.64 - 3.72 (m, 4H), 3.77 - 4.55 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H).

Beispiel 3

{6-[(2R)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon Ameisensäuresalz



15

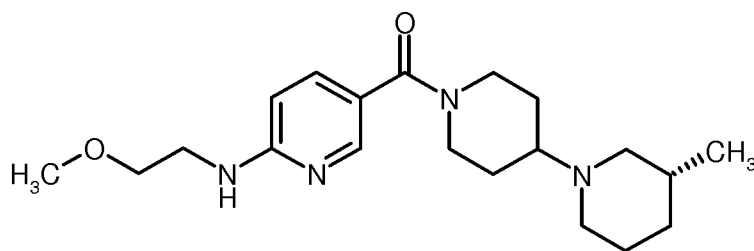
Eine Mischung von 100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A, 96 mg (0.84 mmol) (2R)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin, 0.24 ml (1.40 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 42 mg (0.28 mmol) Caesiumfluorid in 0.5 ml N-Methyl-2-pyrrolidon wurden in der Mikrowelle für 1.5 h auf 220°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde Wasser zugesetzt, dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Methode 10] gereinigt wobei 20 mg (15% d. Th) der Titelverbindung isoliert wurden.

LC-MS [Methode 1]: $R_t = 0.42$ min; MS (ESIpos): $m/z = 401$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.76 - 0.90 (m, 4H), 1.32 - 2.16 (m, 15H), 2.72 - 3.04 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 3.85 - 4.38 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.22 (br. s, 1H, Ameisensäure).

Beispiel 4

{6-[(2-Methoxyethyl)amino]pyridin-3-yl}[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



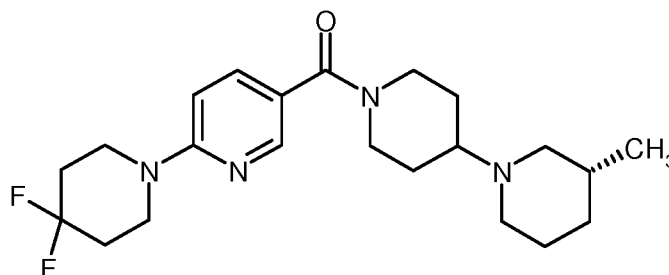
Eine Mischung von 567 mg (2.89 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A und 811 mg (3.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 6.0 ml Acetonitril wurde mit 2.5 ml (14 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 2.1 ml (3.5 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 15 min gerührt, die organische Phase weitestgehend eingeeengt und anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer [Methode 12] gereinigt wobei 847 mg (80% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 361$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 - 0.86 (m, 4H), 1.28 - 1.81 (m, 9H), 1.99 - 2.10 (m, 1H), 2.69 - 2.98 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 4H), 3.79 - 4.36 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H).

Beispiel 5

[6-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)pyridin-3-yl][(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



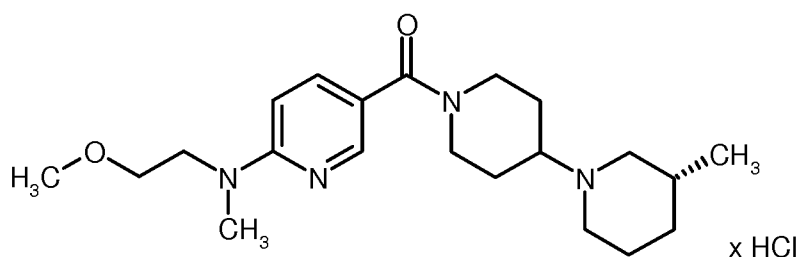
Eine Mischung von 100 mg (0.279 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A, 132 mg (0.837 mmol) 4,4-Difluoropiperidin Hydrochlorid, 0.24 ml (1.4 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 6.8 mg (0.056 mmol) DMAP in 1.0 ml Methanol wurde in der Mikrowelle für 6 h auf 140°C erhitzt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 60 mg (53% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 407$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.75 - 0.88 (m, 4H), 1.30 - 1.80 (m, 9H), 1.92 - 2.10 (m, 5H), 2.71 - 3.08 (m, 4H), 3.69 - 3.77 (m, 4H), 3.78 - 4.63 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H).

5 Beispiel 6

{6-[(2-Methoxyethyl)(methyl)amino]pyridin-3-yl}[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon
Hydrochlorid



- Eine Mischung von 100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A, 124 mg (1.40 mmol)
10 Methoxyethylmethylamin, 0.24 ml (1.4 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 42 mg (0.28 mmol) Caesiumfluorid in 0.5 ml N-Methyl-2-pyrrolidon wurde in der Mikrowelle für 30 min auf 240°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde Wasser zugegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 58
15 mg (55% d. Th) der Titelverbindung als freie Base erhalten wurden. Das Produkt wurde in Dichlormethan gelöst und mit 0.5 ml 4M Chlorwassertoff in Dioxan in das entsprechende Hydrochlorid überführt wobei 61 mg (53% d. Th) erhalten wurden.

Freie Base:

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.37$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M + H$)⁺

- 20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 - 0.88 (m, 4H), 1.29 - 1.81 (m, 9H), 1.97 - 2.10 (m, 1H), 2.70 - 2.98 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 3.69 - 3.74 (m, 2H), 3.80 - 4.42 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H).

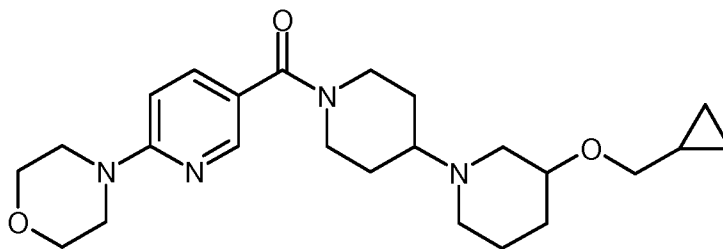
HCl-Salz:

LC-MS [Methode 1]: $R_t = 0.39$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M + H$)⁺

- 25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90 (d, 3H), 1.01 - 1.16 (m, 1H), 1.57 - 2.22 (m, 9H), 2.74 - 3.10 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 6.96 - 7.13 (m, 1H), 7.74 - 7.88 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 10.56 - 10.77 (m, 1H).

Beispiel 7

[3-(Cyclopropylmethoxy)-1,4'-bipiperidin-1'-yl][6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]methanon



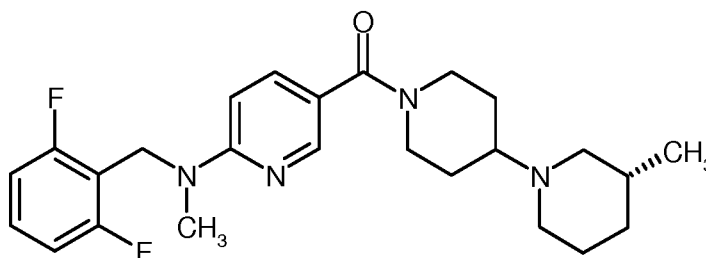
- 5 Eine Mischung von 100 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 118 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 2.0 ml Acetonitril wurde mit 0.39 ml (2.22 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 0.22 ml (0.38 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde 2.0 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 15 min gerührt und anschließend über eine
- 10 Extrelutkartusche filtriert und mit Essigsäureethylester eluiert. Das Filtrat wurde eingeeengt und mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 86.8 mg (61% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.38$ min; MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M + H)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.09 - 0.17 (m, 2H), 0.39 - 0.46 (m, 2H), 0.86 - 1.12 (m, 2H), 1.26 - 1.49 (m, 3H), 1.56 - 1.78 (m, 3H), 1.84 - 1.98 (m, 2H), 2.02 - 2.15 (m, 1H), 2.60 - 3.09 (m, 5H), 3.21 - 3.28 (m, 3H), 3.47 - 3.56 (m, 4H), 3.65 - 3.73 (m, 4H), 3.73 - 4.61 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H).
- 15

Beispiel 8

- 20 {6-[(2,6-Difluorbenzyl)(methyl)amino]pyridin-3-yl}[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



- Eine Mischung von 100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 132 mg (0.84 mmol) 1-(2,6-Difluorphenyl)-N-methylmethanamin wurden in der Mikrowelle für 10 min auf 140°C, sowie anschließend für 30 min auf 180°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das
- 25

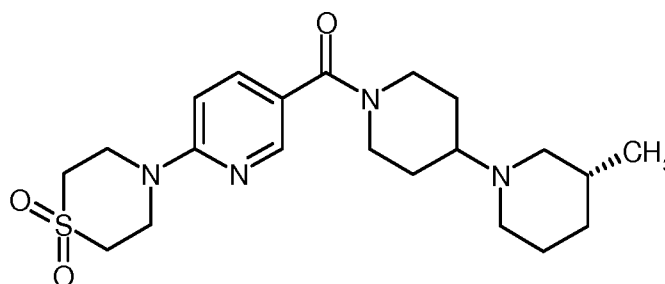
Reaktionsgemisch mit Wasser und Methanol verdünnt und mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 75.3 mg (60% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 3.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 443$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.75 - 0.87 (m, 4H), 1.31 - 1.79 (m, 9H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 2.69 - 2.95 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.63 - 4.36 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.06 - 7.15 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.15 - 8.18 (m, 1H).

Beispiel 9

[6-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)pyridin-3-yl][(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



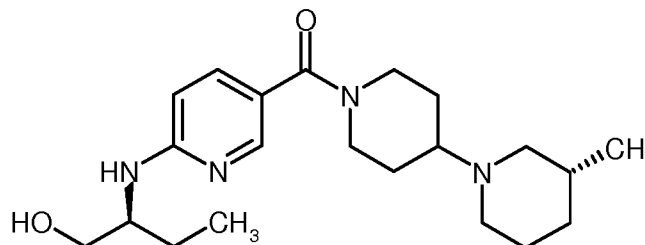
10 Eine Mischung von 100 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A, 79 mg (0.59 mmol) Thiomorpholin-1,1-dioxid, 0.26 ml (1.46 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 1.0 ml N-Methyl-2-pyrrolidon wurde in der Mikrowelle für 2.5 h auf 220°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über
15 Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt der Rückstand wurde und mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 30 mg (22% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 2]: $R_t = 0.44$ min; MS (ESIpos): $m/z = 421$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.76 - 0.87 (m, 4H), 1.33 - 1.81 (m, 9H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.68 - 3.05 (m, 4H), 3.09 - 3.16 (m, 4H), 4.06 - 4.13 (m, 4H), 3.5 - 4.5 (m, 2H), 7.02 (d, 1H),
20 7.64 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H).

Beispiel 10

(6-{[(2S)-1-Hydroxybutan-2-yl]amino}pyridin-3-yl)[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



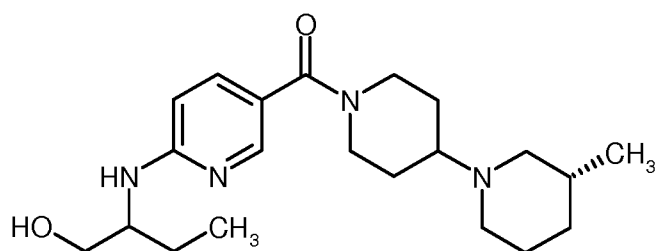
Eine Mischung von 100 mg (3.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A, 58 mg (0.66 mmol) (S)-(+)-2-Amino-1-butanol und 0.29 ml (1.64 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 1.1 ml 2-Propanol wurde in der Mikrowelle für 1 h auf 180°C sowie anschließend für 3 h auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt mit Wasser und Acetonitril verdünnt und
5 mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 105 mg (78% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.35$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 - 0.84 (m, 4H), 0.88 (t, 3H), 1.29 - 1.83 (m, 11H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.70 - 3.01 (m, 4H), 3.41 - 3.50 (m, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 3.91 - 4.37 (m,
10 2H), 4.60 - 4.66 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

Beispiel 11

{6-[(1-Hydroxybutan-2-yl)amino]pyridin-3-yl}[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



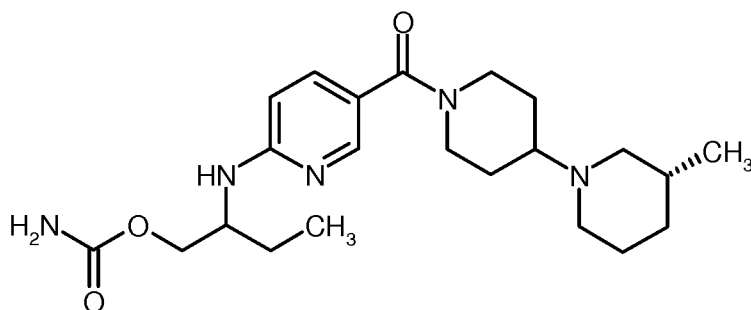
Eine Mischung von 500 mg (1.64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A, 0.31 ml (0.33 mmol) 2-Amino-1-butanol, 1.4 ml (8.2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 3.0 ml N-Methyl-2-pyrrolidon wurde in der Mikrowelle für 30 min auf 180°C. Anschließend wurden 0.31 ml (0.38 mmol) DL-2-Amino-1-butanol zugegeben und weitere 15 min auf 180°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 100 ml Wasser zugesetzt und dreimal mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels
20 präparativer HPLC [Methode 14] gereinigt, wobei 400 mg (65% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 - 0.84 (m, 4H), 0.88 (t, 3H), 1.30 - 1.81 (m, 11H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 2.42 - 2.50 (m, 1H), 2.69 - 2.97 (m, 4H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 3.76 - 3.90 (m,
25 1H), 3.91 - 4.33 (m, 2H), 4.60 - 4.68 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

Beispiel 12

2-[(5-{[(3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]carbonyl}pyridin-2-yl)amino]butylcarbamate



24.4 μL (0.280 mmol) Chlorsulfonylisocyanat wurde zu einer auf -15°C gekühlten Lösung von 75.0 mg (0.200 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 in Acetonitril getropft und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 6 ml Wasser zugegeben und 18 h bei 60°C gerührt.

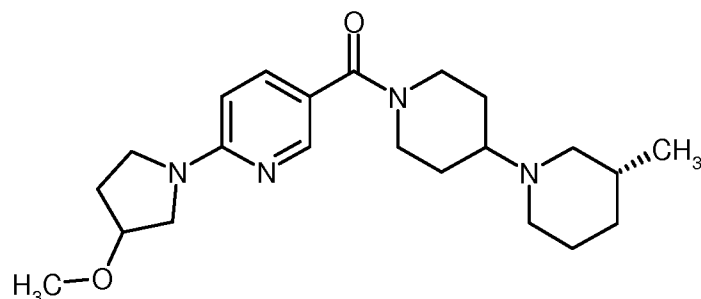
5 Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf die Hälfte eingeeengt und mittels präparativer HPLC [Methode 13] gereinigt wobei 27 mg (32% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 418$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.75 - 0.85 (m, 4H), 0.89 (t, 3H), 1.26 - 1.84 (m, 11H),
 10 1.91 - 2.16 (m, 1H), 2.69 - 3.02 (m, 4H), 3.89 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 4.25 (m, 3H), 6.34 - 6.64 (m, 3H), 6.81 - 6.86 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H).

Beispiel 13

[6-(3-Methoxypyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl][(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



15 Eine Mischung von 100 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A, 90 mg (0.66 mmol) 3-Methoxy-pyrrolidin Hydrochlorid, 0.29 ml (1.64 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 1.0 ml N-Methyl-2-pyrrolidon wurde in der Mikrowelle für 30 min auf 180°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter

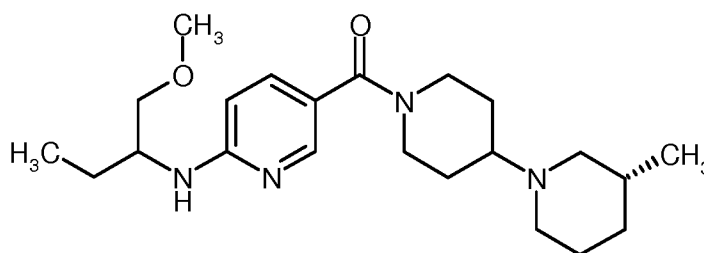
20 Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Methode 13] gereinigt wobei 70.0 mg (54% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.34$ min; MS (ESIpos): $m/z = 387$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.73 - 0.90 (m, 4H), 1.29 - 1.86 (m, 9H), 1.97 - 2.13 (m, 3H), 2.70 - 3.02 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 3.46 - 3.57 (m, 3H), 3.72 - 4.46 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H).

Beispiel 14

- 5 {6-[(1-Methoxybutan-2-yl)amino]pyridin-3-yl}[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



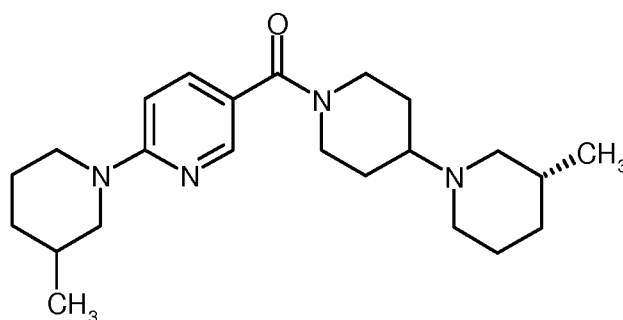
- Eine Mischung von 100 mg (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A, 85 mg (0.82 mmol) 1-Methoxy-2-butylamin, 131 mg (1.37 mmol) Natrium-tert-butylat, 4,4 mg (0.008 mmol) 2-(Dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2-4-6-triisopropyl-1-1biphenyl und 5.0 mg (0.005 mmol) Tris(dibenzylidene-aceton)dipalladium(0) in 3.0 ml Toluol wurde 1 h bei RT und anschließend 18 h bei 90°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde über Kieselgur filtriert, mit Essigsäureethylester eluiert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 18 mg (16% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: R_t = 2.90 min; MS (ESIpos): m/z = 389 (M + H)⁺

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.75 - 0.91 (m, 7H), 1.29 - 1.80 (m, 11H), 1.94 - 2.13 (m, 1H), 2.70 - 2.93 (m, 3H), 3.25 (s, 3 H), 3.89 - 4.24 (m, 3H), 6.47 - 6.52 (m, 1H), 6.72 - 6.80 (m, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 1H), 8.02 - 8.04 (m, 1H).

Beispiel 15

[(3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl][6-(3-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl]methanon



20

Eine Mischung von 945 mg (0.43 mmol) 6-(3-Methylpiperidin-1-yl)nicotinsäure und 110 mg (0.43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 1.9 ml Acetonitril wurde mit 0.37 ml (2.15 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 0.30 ml (0.52 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in

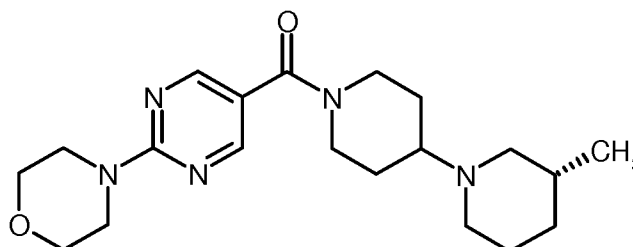
Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 1.5 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 20 min gerührt, anschließend über eine Extrelutkartusche filtriert und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 101 mg (60% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 385$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 - 0.86 (m, 4H), 0.90 (d, 3H), 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.30 - 1.82 (m, 13H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.68 - 3.05 (m, 5H), 3.5- 4.5 (m, 2H), 4.22 - 4.30 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H).

10 **Beispiel 16**

[(3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl][2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]methanon



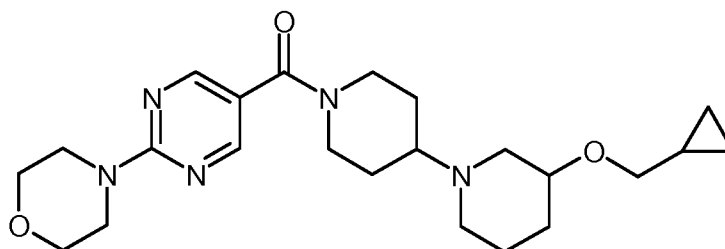
Eine Mischung von 0.750 g (3.59 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)pyrimidin-5-carbonsäure und 1.01 g (3.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 15 ml Acetonitril wurde mit 4.37 ml (25.1 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 2.51 ml (4.30 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 20 min gerührt, anschließend dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 790 mg (59% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 374$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.75 - 0.89 (m, 4H), 1.31 - 1.80 (m, 9H), 1.99 - 2.10 (m, 1H), 2.70 - 3.12 (m, 4H), 3.62 - 3.69 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 4H), 3.80 - 4.60 (m, 2H), 8.45 (s, 2H).

Beispiel 17

[3-(Cyclopropylmethoxy)-1,4'-bipiperidin-1'-yl][2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]methanon



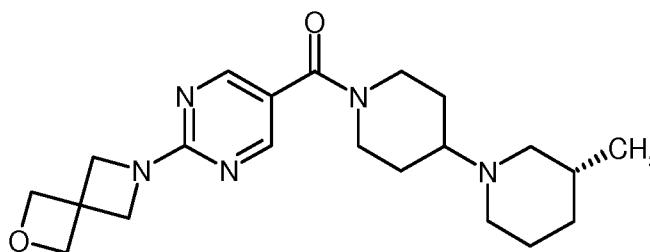
Eine Mischung von 100 mg (0.48 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)pyrimidin-5-carbonsäure und 149 mg (0.48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 2.0 ml Acetonitril wurde mit 0.42 ml (2.39 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 0.34 ml (0.57 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 1.5 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 20 min gerührt, anschließend über eine Extrelutkartusche filtriert und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 128 mg (61% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 430$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.05 - 0.19 (m, 2H), 0.37 - 0.48 (m, 2H), 0.86 - 1.12 (m, 2H), 1.25 - 1.50 (m, 3H), 1.55 - 1.81 (m, 3H), 1.82 - 1.99 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.61 - 3.16 (m, 4H), 3.20 - 3.30 (m, 3H), 3.62 - 3.71 (m, 4H), 3.71 - 3.80 (m, 4H), 3.5 - 5.0 (m, 2H), 8.46 (s, 2H).

15 **Beispiel 18**

[(3R)-3-Methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl][2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)pyrimidin-5-yl]methanon



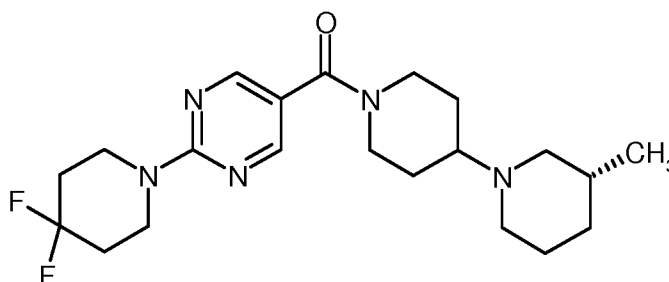
Eine Mischung von 58 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A und 58 g (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 1.9 ml Acetonitril wurde mit 0.28 ml (1.59 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 0.16 ml (0.27 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 1.0 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 15 min gerührt, anschließend über eine Extrelutkartusche filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wurde eingeeengt und Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 20 mg (23% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 386$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 - 0.88 (m, 4H), 1.32 - 1.80 (m, 9H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 2.68 - 3.10 (m, 4H), 4.25 (s, 4H), 4.72 (s, 4H), 8.40 (s, 2H).

Beispiel 19

- 5 [2-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl][(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



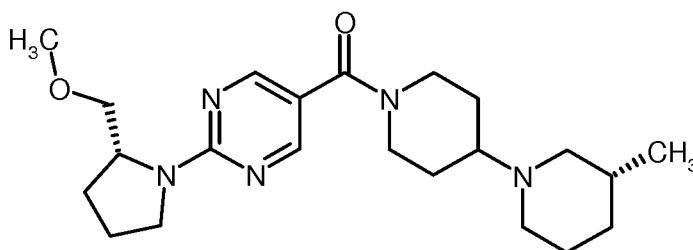
- 10 Eine Mischung von 100 mg (0.41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A und 105 g (0.41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 4.0 ml Acetonitril wurde mit 0.50 ml (2.88 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 0.29 ml (0.49 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 1.0 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 15 min gerührt, anschließend über eine Extrelutkartusche filtriert und mit Essigsäureethylester eluiert. Das Filtrat wurde eingeeengt und Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 113 mg (67% d. Th) der Titelverbindung erhalten wurden.

- 15 LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 408$ ($M + H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.74 - 0.89 (m, 4H), 1.32 - 1.79 (m, 9H), 1.94 - 2.11 (m, 5H), 2.69 - 3.18 (m, 4H), 3.48 - 4.85 (m, 6H), 8.47 (s, 2H).

Beispiel 20

- 20 {2-[(2R)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}[(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



Eine Mischung von 150 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A und 97 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 4.0 ml Acetonitril wurde mit 0.46 ml (2.66 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde 0.27 ml (0.46 mmol) T3P (50 Gew.-% Lsg. in

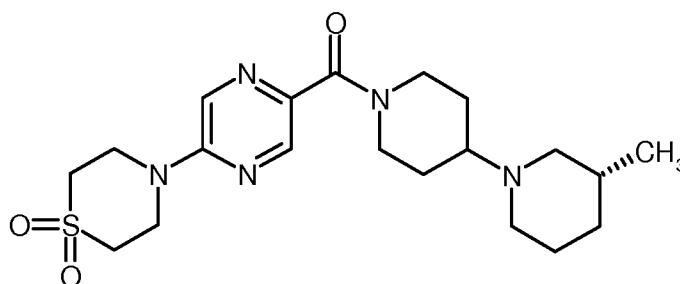
Essigsäureethylester) zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 1 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 15 min gerührt, anschließend über eine Extrelutkartusche filtriert und mit Essigsäureethylester eluiert. Das Filtrat wurde eingeeengt und Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Methode 9] gereinigt wobei 95.0 mg (62% d. Th) der
5 Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode 8]: $R_t = 2.59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 402$ (M + H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.71 - 0.96 (m, 4H), 1.27 - 1.82 (m, 9H), 1.86 - 2.15 (m, 5H), 2.69 - 3.12 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.40 - 3.58 (m, 3H), 3.59 - 4.59 (m, 3H), 8.43 (s, 2H).

Beispiel 21

10 [5-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)pyrazin-2-yl][(3R)-3-methyl-1,4'-bipiperidin-1'-yl]methanon



50 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A und 66 mg Thiomorpholin-1,1-dioxid (0.49 mmol) wurden mit 0.14 ml N-Methyl-2-pyrrolidon versetzt und bei 180°C für 45 min in der Mikrowelle gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mittels präparativer HPLC [Methode 9]
15 gereinigt wobei 36 mg (53 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten wurden.

LC-MS [Methode1]: $R_t = 0.45$ min; MS (ESIpos): $m/z = 422$ (M + H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.82 (d, 4H), 1.29 - 1.47 (m, 3H), 1.47 - 1.71 (m, 4H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 1.98 - 2.13 (m, 1H), 2.68 - 2.79 (m, 3H), 2.96 - 3.12 (m, 1H), 3.20 (br. s., 5H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 4.11 - 4.21 (m, 4H), 4.41 - 4.56 (m, 1H), 8.34 - 8.39 (m, 1H), 8.40 - 8.46 (m,
20 1H).

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

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

B-1) *In vitro* Assays**5 B-1a) Antagonismus auf Adrenorezeptoren**

Antagonismus auf dem Adrenorezeptor α_{1A} wurde an einer rekombinanten humanen α_{1A} Rezeptor CHO Zelllinie getestet, die zusätzlich auch rekombinant mtAeq (mitochondriales Aequorin) exprimiert. Antagonismus auf dem Adrenorezeptor α_{2A} wurde an einer rekombinanten humanen α_{2A} -G α 16 Rezeptor-Fusionsprotein CHO Zelllinie (PerkinElmer Life Sciences) getestet, die
10 zusätzlich auch rekombinant mtAeq exprimiert. Antagonismus auf dem Adrenorezeptor α_{2B} wurde an einer rekombinanten humanen α_{2B} Rezeptor CHO Zelllinie (PerkinElmer Life Sciences) getestet, die zusätzlich auch rekombinant mtAeq exprimiert. Antagonismus auf dem Adrenorezeptor α_{2C} wurde an einer rekombinanten humanen α_{2C} Rezeptor CHO Zelllinie getestet, die zusätzlich auch rekombinant ein chimäres G Protein (G α q3) und mtOb (mitochondriales Obelin) exprimiert.

15 Die Zellen wurden bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert in Dulbecco's modifiziertem Eagle's Medium/NUT mix F12 mit L-Glutamin, welches zusätzlich 10% (v/v) inaktiviertes fötales Kälberserum, 1 mM Natriumpyruvat, 0.9 mM Natriumbicarbonat, 50 U/ml Penicillin, 50 µg/ml Streptomycin, 2.5 µg/ml Amphotericin B und 1 mg/ml Geneticin enthielt. Die Zellen wurden mit enzymfreiem Hank's-basierten Zelldissoziationspuffer passagiert. Alle verwendeten Zellkultur-
20 Reagentien stammten von Invitrogen (Carlsbad, USA).

Lumineszenz-Messungen wurden auf weißen 384-Loch Mikrotiterplatten durchgeführt. 2000 Zellen/Loch wurden in einem Volumen von 25 µl ausplattiert und für einen Tag bei 30°C und 5% CO₂ in Zellkultur-Medium mit Coelenterazin (α_{2A} und α_{2B} : 5 µg/ml; $\alpha_{1A/C}$ und α_{2C} : 2.5 µg/ml) kultiviert. Serielle Verdünnungen der Testsubstanzen (10 µl) wurden auf die Zellen gegeben. Nach
25 5 Minuten wurde Noradrenalin auf die Zellen gegeben (35 µl; Endkonzentrationen: 20 nM ($\alpha_{1A/C}$ und α_{2C}) bzw. 200 nM (α_{2A} und α_{2B})) und das emittierte Licht wurde für 50 Sekunden mittels einer CCD- (Charge-Coupled Device) Kamera (Hamamatsu Corporation, Shizuoka, Japan) in einer lichtdichten Box gemessen. Die Testsubstanzen wurden bis zu einer maximalen Konzentration von 10 µM getestet. Die IC₅₀-Werte wurden aus den entsprechenden Dosis-Wirkungskurven berechnet.
30 Die Ergebnisse für den Antagonismus auf dem Adrenorezeptor α_{2C} sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1:

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	28
2	50
3	11
4	36
5	18
6	33
7	13
8	4.5
9	27
10	18
11	62
12	21
13	12
14	16
15	27
16	54
17	14
18	24
19	19
20	41
21	71

B-1b) Bindungsstudien an humanen α_1 - und α_2 -adrenergen-Rezeptoren

Zur Herstellung von Zellmembranen mit humanen α_1 - und α_2 -adrenergen-Rezeptoren, werden α_1 - und α_2 -adrenerge-Rezeptor stabil überexprimierende CHO Zellen lysiert und anschließend differenziell zentrifugiert. Nach der Lyse in Bindungspuffer (50 mM Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan / 1 N Salzsäure, 5 mM Magnesiumchlorid, pH 7.4) mit einem Ultra Turrax (Jahnke&Kunkel, Ika-Werk), wird das Homogenat mit 1000g bei 4°C für 10 min abzentrifugiert. Das resultierende Sediment wird verworfen und der Überstand wird mit 20000g bei 4°C für 30 min zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Sediment in Bindungspuffer resuspendiert und bis zum Bindungsversuch bei -70°C gelagert. Für den Bindungsversuch werden die Radioliganden ³H-MK-912 (2.2 – 3.2 TBq/mmol, PerkinElmer) (0.4 nM bei α_{2C} -adrRez und 1 nM bei α_{2A} -adrRez), 0.25 nM ³H-Prazosin (α_{1AC} -adrRez; 2.6 – 3.3 TBq/mmol, PerkinElmer), 0.25 nM ³H-Rauwolscine (α_{2B} -adrRez, 2.6 – 3.2 TBq/mmol, PerkinElmer) 60 Minuten lang mit 5 - 20 µg Zellmembranen in Bindungspuffer (Testgesamtvolumen 0.2 ml) in Gegenwart der Testsubstanzen bei 30°C in 96-Loch Filterplatten (FC/B Glasfaser, Multiscreen Millipore) inkubiert. Nach Beendigung der Inkubation durch Absaugen der nichtgebundenen Radioaktivität, werden die Platten mit Bindungspuffer gewaschen und anschließend bei 40°C 1 Stunde lang getrocknet. Danach wird Flüssigkeitsszintillator (Ultima Gold, PerkinElmer) hinzugefügt und die auf den

Platten verblieben Radioaktivität in Flüssigkeitsszintillationszähler (Microbeta, Wallac) gemessen. Die nicht-spezifische Bindung wird als Radioaktivität in Gegenwart von 1-10 μM WB-4101 (α_{2C} -adrRez und α_{2A} -adrRez), Prazosin (α_{2B} -adrRez und α_{1AC} -adrRez) (alle von Sigma) definiert und beträgt in der Regel <25% der gebundenen Gesamtradioaktivität. Die Bindungsdaten (IC_{50} und

5 Dissoziationskonstante K_i) werden mittels des Programms GraphPad Prism Version 4.0 bestimmt.

B-2) In vivo Assays

B-2a) Relaxationsmessung an isolierten Schwanzarterien der Ratte

Männliche Wistar Ratten (200-250 g) werden mit Kohlendioxid euthanisiert. Die Schwanzarterie wird präpariert und im Krebs-Henseleit Puffer bei 4°C 17 h inkubiert (Zusammensetzung in

10 mmol/l: NaCl 112, KCl 5.9, CaCl_2 2.0 MgCl_2 1.2, NaH_2PO_4 1.2, NaHCO_3 25, Glucose 11.5). Die Arterie wird in 2 mm lange Ringe geschnitten, in ein Organbad gefüllt mit 5 ml Krebs-Henseleit Puffer übertragen und an einen Draht-Myograph (DMT, Dänemark) angeschlossen. Der Puffer wird auf 27°C gewärmt und mit 95% O_2 , 5% CO_2 begast. Vor jedem Experiment wird die Ansprechbarkeit des Präparates durch Zugabe von Kaliumhaltiger Krebs-Henseleit Lösung (50

15 mmol/l KCl) überprüft. Nach einer 60-minütiger Äquilibrierungsphase wird mit 30 nmol/l UK 14.304 eine Kontraktion der Gefäßringe induziert. Anschließend wird die Testsubstanz in ansteigender Konzentration kumulativ hinzugefügt. Die Relaxation wird als Reduktion der von UK 14.304-induzierter Kontraktion dargestellt.

B-2b) Hämodynamik CHF Ratte

Männliche alte Wistar, ZDF/Crl-Lepr fa/fa, SHR-SP oder Sprague Dawley Ratten (Charles River; 250 -300 g) werden mit 5% Isofluran im Narkosekäfig narkotisiert, intubiert und anschließend künstlich beatmet (Frequenz: 60 Atemzüge/Min; Verhältnis Inspiration zu Expiration: 50:50; positiver endexpiratorische Druck: 1 cm H_2O ; Atemzugvolumen: 10 ml/kg KGW; FIO_2 : 0.5; 2% Isofluran). Die Körpertemperatur wird durch eine Wärmematte auf 37-38°C gehalten. Als

25 Schmerzmittel werden 0.05 mg/kg s.c. Temgesic gegeben. Für die hämodynamische Messung werden die Ratten tracheotomiert und künstlich beatmet (Frequenz: 60 Atemzüge/Min; Verhältnis Inspiration zu Expiration: 50:50; positiver endexpiratorische Druck: 1 cm H_2O ; Atemzugvolumen: 10 ml/kg KGW; FIO_2 : 0.5). Die Narkose wird durch Isofluran-Inhalationsnarkose aufrechterhalten. Der linksventrikuläre Druck wird über die linke A. carotis

30 mittels eines Millar-Microtip-Katheters (Millar SPR-320 2F) ermittelt. Als abgeleitete Parameter werden der systolische linksventrikuläre Druck (sLVP), der enddiastolische Ventrikeldruck (LVEDP), die Kontraktilität (+dPdt) und die Relaxationskraft (-dPdt) bestimmt. Im Anschluss an die Hämodynamik wird das Herz entnommen und das Verhältnis rechter zu linker Ventrikel inclusive Septum bestimmt. Weiterhin werden Plasmaproben zur Bestimmung von

35 Plasmabiomarkern und Plasmasubstanzspiegeln gewonnen.

B-2c) Messung von Blutfluss und Blutdruck in Ratten

250 - 350 g schwere Wistar Ratten (Hsd Cpb:Wu) bzw. 330 - 520 g schwere ZDF Ratten (ZDF/Crl-Lepr fa/fa) werden mittels 2.5% Isofluran im Sauerstoff – Lachgasgemisch (40:60) narkotisiert. Zur Bestimmung des Blutflusses in der A. carotis, A. femoralis wird
5 die narkotisierte Ratte in Rückenlage gebracht und anschließend die linkseitige A. carotis und rechtsseitige A. femoralis vorsichtig freipräpariert. Der Blutfluss wird durch das Anbringen von Flusssonden (Transonic Flowprobe) an den Gefäßen gemessen. Durch das Einbringen eines PE50-Arterien-Katheter in die linksseitige A. femoralis wird der Blutdruck und die Herzrate (Transducer Ref. 5203660: Fa.Braun CH) bestimmt. Die
10 Substanzgabe erfolgt als Bolus bzw. Dauerinfusion über einen Venen-Katheder in der linksseitigen V. femoralis.

Nach der Präparation der Tiere wird ein 5 min Basislinien-Intervall abgewartet. Anschliessend startet die Infusion des AR alpha2C Antagonisten. Im steady state (32 min nach Start des Versuches) wird der Femoralfuss in Relation (% Unterschied) zum
15 Ausgangsfluss bestimmt.

B-2d) Prüfung von durchblutungsfördernden Substanzen (Hämodynamik)

Zur Erzeugung einer Minderperfusion wird bei Ratten (z.B. ZDF/Crl-Lepr fa/fa) in Narkose (z.B. Inhalationsnarkose Isofluran, Enfluran) unter sterilen Bedingungen die rechte A. iliaca externa ligiert. Je nach Kollateralisierungsgrad der Tiere muss zur Erzeugung einer Minderperfusion
20 zusätzlich noch die A. femoralis ligiert werden. Im Anschluss an die Operation oder auch präventiv werden die Versuchstiere oral, intragastral (Magensonde, Futter- oder Trinkwasseraufnahme), intraperitoneal, intravenös, intraarteriell, intramuskulär, inhalativ oder subcutan mit den Prüfsubstanzen behandelt. Die Prüfsubstanzen werden für bis zu 50 Wochen einmal oder mehrfach enteral oder parenteral täglich appliziert oder es erfolgt eine Dauerapplikation über subkutan
25 implantierte osmotische Minipumpen (z.B. Alzet Pumpen). Die Mikroperfusion und Temperatur der unteren Extremitäten werden während dem Versuch dokumentiert. Dabei wird den Ratten unter Narkose eine temperatursensitive Laserdopplersonde (Periflux) auf die Pfoten geklebt und somit Mikroperfusion und Hauttemperatur gemessen. Je nach Versuchsplan werden Proben wie Blut (Interimsdiagnostik) und sonstige Körperflüssigkeiten, Urin oder Organe entnommen, um in vitro
30 weitere Untersuchungen durchzuführen oder es wird zur Dokumentation der Hämodynamik über einen Katheter in der A. carotis Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Am Ende des Experiments werden die Tiere schmerzlos getötet.

B-2e) Prüfung von durchblutungsfördernden Substanzen (Mikrozirkulation)

Bei diabetischen (ZDFfa/fa) und gesunden Ratten (Wistar) wurde unter anaesthetisierten Bedingungen (Isoflurannarkose) an der Fußsohle zur Messung der cutanen Mikrozirkulation eine Laserdopplersonde angebracht. Die Versuchstiere wurden einmalig oral mit den Prüfsubstanzen

5 behandelt. Die Mikroperfusion und Temperatur der unteren Extremitäten wurden während des Versuchs fortlaufend dokumentiert. Dabei wurde den Tieren eine temperatursensitive Laserdopplersonde (Periflux, O2C) auf die Pfoten geklebt und hierüber Mikroperfusion und Hauttemperatur gemessen. Die Messwerte der Mikrozirkulation 30min nach der oralen Gabe der Prüfsubstanz wurden an beiden Pfoten gemessen. Aus diesen Daten wurden Mittelwerte gebildet

10 und mit Placebo behandelten Tieren verglichen. Dargestellt sind die minimal effektiven Dosen (MED), bei denen die Prüfsubstanzen eine signifikante Verbesserung der Mikrozirkulation gegen Placebo (Vehikel = 10%EtOH+30%PEG400+60%Wasser für Injektionszwecke; 1 ml/kg) gezeigt haben und der Faktor, um den die Mikrozirkulation im Vergleich zu Placebo bei dieser Dosis erhöht ist. Zusätzlich ist auch die MED für die signifikante Erhöhung der Hauttemperatur

15 angegeben (ttest).

Mikrozirkulationsdaten zu Adrenorezeptor α_{2C} Rezeptor Antagonist der Verbindung von Beispiel 11 und zu der Vergleichssubstanz ORM12741, ein AR α_{2C} Rezeptor Antagonist der Fa. Orion sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2:

Beispiel-Nr.	MED [mg/kg] Mikrozirkulation	MED [mg/kg] Hauttemperatur
11	1 (2,4x)	1
ORM-12741 (Orion)	0,1 (1,9x)	0,01

20

B-2f) Prüfung von durchblutungsfördernden Substanzen (Motorische Funktion) im Laufradversuch

Zur Bestimmung der motorischen Funktion wird das Laufverhalten von Mäusen (z.B. eNOS knock out Mäuse, Wildtyp Mäuse C-57 Bl6 oder ApoE knock out Mäuse) in Laufrädern untersucht. Um

25 die Mäuse an die freiwillige Benutzung des Laufrades zu gewöhnen, werden 4-5 Wochen vor Beginn des Versuches die Tiere in Käfigen mit Laufrad vereinzelt und trainiert. 2 Wochen vor Start des Experimentes werden die Bewegungen der Mäuse im Laufrad durch eine Photozelle mittels Computer aufgezeichnet und verschiedene Laufparameter wie z.B. die tägliche Laufstrecke, die zurückgelegten Einzelstrecken, aber auch Ihre zeitliche Verteilung über den Tag bestimmt. Die

30 Tiere werden nach ihrem natürlichen Laufverhalten in Gruppen (8-12 Tiere) randomisiert (Kontrollgruppe, Sham Gruppe und ein bis mehrere Substanzgruppen). Nach der 2-wöchigen

Einlaufphase wird zur Erzeugung einer Minderperfusion in den Hinterläufen unter Narkose unter sterilen Bedingungen (z.B. Inhalationsnarkose mit Isofluran) beidseitig die A. femoralis ligiert. Im Anschluss an die Operation oder auch präventiv werden die Versuchstiere oral, intragastral (Magensonde, Futter- oder Trinkwasseraufnahme), intraperitoneal, intravenös, intraarteriell, 5 intramuskulär, inhalativ oder subcutan mit den Prüfsubstanzen behandelt. Die Prüfsubstanzen werden für bis zu 5 Wochen einmal oder mehrfach enteral oder parenteral täglich appliziert oder es erfolgt eine Dauerapplikation über subkutan implantierte osmotische Minipumpen. Das Laufverhalten der Tiere wird über mehrere Wochen nach der Operation beobachtet und aufgezeichnet. Am Ende des Experiments werden die Tiere schmerzlos getötet. Je nach 10 Versuchsplan werden Proben wie Blut und sonstige Körperflüssigkeiten oder Organe entnommen, um in vitro weitere Untersuchungen durchzuführen (S. Vogelsberger Neue Tiermodelle für die Indikation Claudicatio Intermittens (Taschenbuch), Verlag: VVB Laufersweiler Verlag (März 2006), ISBN-10: 383595007X, ISBN-13: 978-3835950078).

B-2g) Prüfung von durchblutungsfördernden Substanzen (Verschlussdruckmessung)

15 Zur Erzeugung einer Minderperfusion wird bei Ratten (z.B. ZDF Ratten) in Narkose (z.B. Inhalationsnarkose Isofluran) unter sterilen Bedingungen die rechte A. iliaca externa ligiert. Je nach Kollateralisierungsgrad der Tiere muss zur Erzeugung einer Minderperfusion zusätzlich noch die A. femoralis ligiert werden. Im Anschluss an die Operation oder auch präventiv werden die Versuchstiere oral, intragastral (Magensonde, Futter- oder Trinkwasseraufnahme), intraperitoneal, 20 intravenös, intraarteriell, intramuskulär, inhalativ oder subcutan mit den Prüfsubstanzen behandelt. Die Prüfsubstanzen werden für bis zu 5 Wochen einmal oder mehrfach enteral oder parenteral täglich appliziert oder es erfolgt eine Dauerapplikation über subkutan implantierte osmotische Minipumpen (z.B. Alzet Pumpen). Die Verschlussdrücke der Tiere werden vor der Operation (anschließende Randomisierung) und einmal wöchentlich für einen Zeitraum von bis zu 2 Monaten 25 nach der Operation gemessen. Dabei wird den Ratten unter Narkose eine aufblasbare Manschette um die Hinterläufe gelegt und eine temperierbare Laserdopplersonde (Periflux) auf die Pfoten geklebt. Die Manschetten werden aufgepumpt bis von den Laserdopplersonden kein Blutfluss mehr gemessen wird. Anschließend wird der Druck der Manschetten kontinuierlich graduiert abgelassen und der Druck bestimmt, bei dem wieder Blutfluss detektiert wird. Je nach Versuchsplan werden 30 Proben wie Blut (Interimsdiagnostik) und sonstige Körperflüssigkeiten oder Organe entnommen, um in vitro weitere Untersuchungen durchzuführen. Am Ende des Experiments werden die Tiere schmerzlos getötet (S. Vogelsberger Neue Tiermodelle für die Indikation Claudicatio Intermittens (Taschenbuch), Verlag: VVB Laufersweiler Verlag (März 2006), ISBN-10: 383595007X, ISBN-13: 978-3835950078.)

B-2h) Prüfung von die Wundheilung beeinflussenden Substanzen (Ulcermodell)

Zur Induktion einer oberflächlichen Wunde werden diabetische Mäuse (db/db, i.e. BKS.Cg-m Dock7m +/- Leprdb /J mice) durch Isofluran narkotisiert. Auf einem enthaarten, desinfizierten Hautareal aus der linken Flanke wird eine durchgehende Läsion (10 mm x 10 mm) gesetzt. Die Tiere werden anschließend auf die unterschiedlichen Versuchsgruppen randomisiert. In allen Gruppen werden die Wunden mit Verbänden (Systagenix Wound Management, UK) verschlossen. Die Tiere werden täglich (ab Tag 1 nach der Wundsetzung) mittels Gavage (200µl, Vehikel = 10%EtOH+30%PEG400+60%Wasser für Injektionszwecke) mit den Substanzen in den angegebenen Dosierungen behandelt. An den Tagen 4, 8, 12, 16 und 20 werden die Tiere anaesthetisiert, die Verbände entfernt und die Wundgröße wird mittels Digitalfotos gemessen. Die Aufnahmen werden mittels automatisierten, kalibrierten planimetrischen Verfahren ausgewertet. Die Ergebnisse werden dargestellt als verbleibende Wundgrößen über den Versuchsverlauf. Dazu werden alle Einzelwerte prozentual auf das individualisierte Tier am Tag der Wundsetzung bezogen.

B-2i) Prüfung auf die Nierenfunktion beeinflussende Substanzen

Bei Tieren mit akuter und oder krankheitsbedingter Nierenschädigung (z.B. STZ Ratte, ZDF Ratte, ZDF Ratte mit DOCA Implantat, UUO Nierenschädigungsmodell, Glomerulonephritismodell, Diabetes, Atherosklerose) wird in regelmäßigen Abständen vor bzw. unter Dauerbehandlung mit den Prüfsubstanzen eine Diurese durchgeführt. Die Versuchstiere werden oral, intragastral (Magensonde, Futter- oder Trinkwasseraufnahme), intraperitoneal, intravenös, intraarteriell, intramuskulär, inhalativ oder subcutan mit den Prüfsubstanzen behandelt. Die Prüfsubstanzen werden einmal oder mehrfach enteral oder parenteral täglich appliziert oder es erfolgt eine Dauerapplikation über subkutan implantierte osmotische Minipumpen (z.B. Alzet Pumpen). Die Plasma- und Urinparameter werden während der gesamten Versuchsdauer bestimmt.

B-2j) Hämodynamik im narkotisierten Hund

Es werden 25-35 kg schwere gesunde oder herzinsuffiziente Mongrel® Hunde (Marshall BioResources, Marshall Farms Inc; Clyde NY; USA) beiderlei Geschlechts verwendet. Die Narkose wird eingeleitet durch langsame i.v. Gabe von 25 mg/kg Natrium Thiopental (Trapanal®) und 0.15 mg/kg Alcuronium Chlorid (Alloferin®) und während des Experimentes aufrechterhalten mittels einer Dauerinfusion aus 0.04 mg/kg*h Fentanyl (Fentanyl®), 0.25 mg/kg*h Droperidol (Dihydrobenzperidol®) und 15 µg/kg/h Alcuronium Chloride (Alloferin®). Nach der Intubation werden die Tiere über die Beatmungsmaschine mit konstanten Atemvolumen beatmet, so dass eine endtidale CO₂ Konzentration von etwa 5% erreicht wird. Die Beatmung erfolgt mit Raumluft, angereichert mit ca. 30% Sauerstoff (Normoxie). Zur Messung der hämodynamischen Parameter wird ein mit Flüssigkeit gefüllter Katheter in die A. femoralis zur Messung des Blutdruckes

implantiert. Ein 2-lumiger Swan-Ganz® Katheter wird über die V. jugularis in die Pulmonalarterie eingeschwenkt (distales Lumen zur Messung des pulmonalarteriellen Druckes, proximales Lumen zur Messung des zentralen Venendruckes). Mittels Temperaturfühler an der Spitze des Katheters wird der kontinuierliche Cardiac Output (CCO) bestimmt. Der Blutfluss wird an unterschiedlichen
5 Gefäßbetten wie z.B. der Koronararterie, der A. Carotis oder der Femoralarterie durch das Anbringen von Flusssonden (Transonic Flowprobe) an den jeweiligen Gefäßen gemessen. Der linksventrikuläre Druck wird nach Einführung eines Mikro-Tip-Katheters (Millar® Instruments) über die A. carotis in den linken Ventrikel gemessen und davon das dp/dt als Maß für die Kontraktilität abgeleitet. Substanzen werden i.v. über die V. femoralis oder intraduodenal als
10 kumulative Dosis-Wirkungskurve (Bolus oder Dauerinfusion) appliziert. Die hämodynamischen Signale werden mittels Druckaufnehmern / Verstärkern und PONEMAH® als Datenerfassungssoftware aufgezeichnet und ausgewertet.

Zur Induktion von Herzinsuffizienz wird den Hunden unter sterilen Bedingungen ein Schrittmacher implantiert. Nach Induktion der Narkose mittels Pentobarbital-Na (15 to 30 mg kg^{-1} i.v.) gefolgt
15 von einer Intubation und anschließender Ventilation (room air; Sulla 808, Dräger®, Germany) wird die Narkose durch kontinuierliche Infusion von Pentobarbital (1-5 mg $kg^{-1} h^{-1}$) und Fentanyl (10-40 μg $kg^{-1} h^{-1}$) aufrechterhalten. Ein Schrittmacherkabel (Setrox S60®, Biotronik, Germany) wird implantiert über eine Insertion der linken Vena Jugularis und im rechten Ventrikel platziert. Das Kabel wird mit dem Schrittmacher(Logos®, Biotronik, Germany) verbunden, der in einer kleinen
20 subkutanen Tasche zwischen den Schulterblättern positioniert wird. Erst 7 Tage nach dem Eingriff wird das ventrikuläre Pacing zur Erzielung einer Herzinsuffizienz bei einer Frequenz von 220 Schlägen/min über einen Zeitraum von 10-28 Tagen gestartet.

B-2k) Bestimmung der antidepressiven Wirkung im Rat-forced-swimming-test

Ratten, die in einem engen Raum, aus dem es kein Entkommen gibt, gezwungen werden zu
25 schwimmen, adaptieren sich nach einer ersten Phase gesteigerter Aktivität, indem sie eine charakteristische unbewegliche Haltung einnehmen, und nur noch absolut notwendige Bewegungen ausüben, um den Kopf über Wasser zu halten. Diese Immobilität kann durch eine Reihe klinisch aktiver Antidepressiva reduziert werden (z.B. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. Trends Pharmacol. Sci.
30 2002; 23:238-245). Die hier verwendete Methode basiert auf dem Protokoll von Porsolt et al. (Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. Eur. J. Pharmacol. 1978; 47:379-91; und Porsolt RD, Brossard G, Hautbois C, Roux S. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. Curr. Protoc. Neurosci. 2001; Chapter 8:Unit 8.10A, 1-10)
35 und De Vry et al. (De Vry J, Maurel S, Schreiber R, de Beun R, Jentsch KR. Comparison of hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism.

- Eur. Neuropsychopharmacology 1999; 9:461–468). In 2 Sitzungen (Training und Test) mit einem Abstand von 24 h werden die Ratten in einem Wasser gefüllten engen Zylinder, aus dem sie nicht entkommen können, gezwungen, zu schwimmen. Die Trainingssitzung (15 min Dauer) wird vor der Substanzbehandlung durchgeführt ohne Aufzeichnung des Verhaltens, um die Ratten an die 5 minütige Testsitzung 24 h später zu gewöhnen. Während beider Sitzungen werden die Ratten einzeln in die wassergefüllten Zylinder gesetzt, die optisch voneinander getrennt sind. Nach der Sitzung werden die Ratten aus dem Wasser genommen und getrocknet. Die Ratten werden mit der Testsubstanz oder der Vehikel Lösung ungefähr 24, 5 und 1 h vor der Testsitzung behandelt, die erste Applikation wird unverzüglich nach der Trainingssitzung verabreicht. 3 Substanz Applikationen vor der Testsitzung führen zu stabileren pharmakologischen Ergebnissen als eine einzelne Applikation. Die Testsitzungen werden mittels einer Videoüberwachungskamera elektronisch aufgezeichnet und mittels Computer nach Speicherung off-line analysiert. Die Analyse des Verhaltens wird bei jedem Tier von 3-4 unabhängigen Beobachtern durchgeführt, die die Gesamtzeit der Immobilität in Sekunden während der 5 minütigen Testsitzung scoren.
- Passives Verhalten oder Immobilität sind definiert als eine Ratte, die in aufrechter Position im Wasser treibt und dabei nur kleine Bewegungen ausübt, um den Kopf über Wasser zu halten oder ihren Körper in einer ausbalancierten stabilen Position zu halten. Im Gegensatz dazu ist aktives Verhalten gekennzeichnet durch aktive Schwimmbewegungen, z.B. heftige Bewegungen der Vorder- oder Hinterbeine und/oder des Schwanzes, klettern oder tauchen.
- Die Dauer der festgestellten Immobilität durch die Untersucher wird pro Tier und Behandlungsgruppe gemittelt. Unterschiede in der Dauer der Immobilität zwischen den Gruppen werden statistisch mittels ANOVA oder eines geeigneten nicht-parametrischen Test mit $p < 0,05$ als Signifikanzlevel untersucht.

B-2l) Radiotelemetrische Messung von Blutdruck und Herzfrequenz an wachen Ratten

- Für die im Folgenden beschriebenen Messungen an wachen Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma Data Sciences International DSI, USA, eingesetzt. Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten: (1) Implantierbare Sender (Physiotel® Telemetrietransmitter), (2) Empfänger (Physiotel® Receiver), die über einen Multiplexer (DSI Data Exchange Matrix) mit einem (3) Datenakquisitionscomputer verbunden sind. Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck, Herzfrequenz und Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

- Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von > 200 g durchgeführt. Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon®-Käfigen Typ III gehalten. Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser. Der Tag/Nacht-Rhythmus im Versuchslabor wird durch Wechsel der Raumbeleuchtung eingestellt.

Senderimplantation:

Die eingesetzten Telemetriesender (PA-C40, DSI) werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert.

- 5 Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Isofluran narkotisiert (IsoFlo®, Abbott, Einleitung 5%, Erhaltung 2%) und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der *Linea alba* wird der flüssigkeitsgefüllte Messkatheter des Systems oberhalb der Bifurkation nach cranial in die *Aorta descendens* eingesetzt und mit Gewebekleber (Vetbond™, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der Bauchwandmuskulatur fixiert und die Wunde schichtweise verschlossen. Postoperativ wird zur
- 10 Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum (Ursocyclin® 10%, 60 mg/kg s.c., 0.06 ml/100 g Körpergewicht, Serumwerk Bernburg AG, Deutschland) sowie ein Analgetikum (Rimadyl®, 4 mg/kg s.c., Pfizer, Deutschland) verabreicht.

Substanzen und Lösungen:

- 15 Wenn nicht anders beschrieben, werden die zu untersuchenden Substanzen jeweils einer Gruppe von Tieren (N= 6) oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen von 2 ml/kg Körpergewicht werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst. Eine Lösungsmittel-behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Versuchsablauf:

Die Telemetrie-Messeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert.

- 20 Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (RPC-1 Receiver, DSI). Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar und werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden.
- 25 Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen: (1) systolischer Blutdruck (SBP), (2) diastolischer Blutdruck (DBP), (3) arterieller Mitteldruck (MAP), (4) Herzfrequenz (HR) und (5) Aktivität (ACT). Diese Parameter werden im Anschluss an die Applikation über 24 Stunden gemessen.

- 30 Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten-Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck (Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1, DSI) korrigiert.

Auswertung:

Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (Dataquest™ A.R.T. 4.1 Analysis) sortiert. Als Leerwert wird der Mittelwert des Vorlaufs (d.h. vor Substanzapplikation) genommen (4 Absolutwerte) und dieser mit dem Absolutwert der Messung verglichen, woraus sich die % Abweichung ergibt. Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten-Mittelwert).

Literatur:

K. Witte, K. Hu, J. Swiatek, C. Müssig, G. Ertl und B. Lemmer, Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling, Cardiovasc. Res. 47 (2): 203-405, 2000.

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

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

Herstellung:

Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

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

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

5 Intravenös applizierbare Lösung:Zusammensetzung:

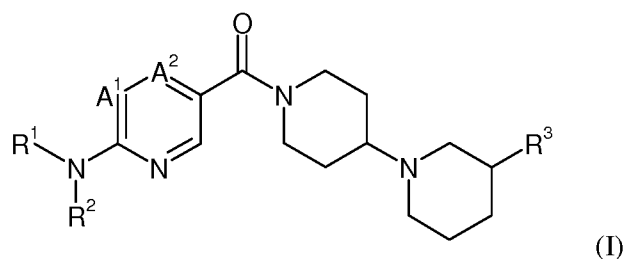
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

- 10 Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

5 R^1 für C_2 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Cycloalkoxy und Aminocarbonyloxy,

10 wobei Benzyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen;

und

R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl;

oder

15 R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen N-Heterocyclus bilden,

wobei der N-Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen, Oxo, Hydroxy, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

20

oder

wobei der N-Heterocyclus zwei Substituenten aufweisen kann, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom des N-Heterocyclus, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

25

worin dieser N-Heterocyclus seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl und Ethyl;

- R³ für C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-carbonyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkoxy, Trifluormethoxy-C₁-C₄-Alkoxy, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder -OCONR⁴R⁵ steht,
- 5 wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkoxy, Trifluormethoxy und Phenoxy,
- worin dieses Phenoxy seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen,
- 10 und
- wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl,
- 15 worin dieses Alkyl seinerseits substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus, C₁-C₃-Alkoxy, und C₃-C₆-Cycloalkyl,
- R⁴ für C₁-C₄-Alkyl steht,
- R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,
- oder
- 20 R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidinyll-Ring bilden,
- A¹ für CH steht und A² für N steht;
- oder
- A¹ für N steht und A² für CH steht;
- 25 oder
- A¹ und A² für CH stehen;
- oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

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

R¹ für C₂-C₆-Alkyl oder Benzyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, und Aminocarbonyloxo,

wobei Benzyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor und Chlor;

und

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl;

oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin bilden,

wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl und Halogen,

oder

wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin zwei Substituenten aufweisen können, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom des Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, 1-Oxidothiomorpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin, an das sie gemeinsam gebunden sind, ein Azetidin oder Oxetan bilden,

worin dieses Azetidin und Oxetan seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus, 3-Methyl und 3-Ethyl;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆ Cycloalkyl-C₁-C₄-Alkoxy;

A¹ für CH steht und A² für N steht;

oder

A¹ für N steht und A² für CH steht;

oder

A¹ und A² für CH stehen;

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

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

R¹ für C₂-C₄-Alkyl oder Benzyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₂-Alkoxy, und Aminocarbonyloxy,

10 wobei Benzyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Fluor-Substituenten;

und

R² für Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl steht;

oder

15 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin bilden,

wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Methoxymethyl und Fluor,

20 oder

wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin zwei Substituenten aufweisen können, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom des Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin, an das sie gemeinsam
25 gebunden sind, ein Azetidin oder Oxetan bilden,

worin dieses Azetidin und Oxetan seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus, 3-Methyl und 3-Ethyl;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Cyclopropylmethoxy;

30 A¹ für CH steht und A² für N steht;

oder

A¹ für N steht und A² für CH steht;

oder

A¹ und A² für CH stehen;

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

5 4. Verbindungen der Formel (I), nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in welcher

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methoxyethyl, Hydroxy-secButyl, secButyl Carbamat, Methoxy-secButyl und Benzyl,

wobei Benzyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Fluorsubstituenten;

und

10 R² für Wasserstoff oder Methyl steht;

oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder 1,1-Dioxidothiomorpholin bilden,

15 wobei Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin und 1,1-Dioxidothiomorpholin substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Methoxymethyl und Fluor,

oder

20 wobei Azetidin zwei Substituenten aufweisen kann, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom des Azetidin, an das sie gemeinsam gebunden sind, ein Oxetan bilden,

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methyl und Cyclopropylmethoxy;

A¹ für CH steht;

und

25 A² für N steht;

oder

A¹ für N steht;

und

A² für CH steht;

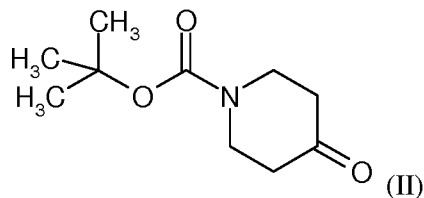
30 oder

A¹ und A² für CH stehen;

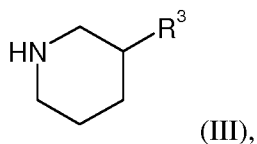
oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), und von deren Ausgangsstoffen und Zwischenprodukten, oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei

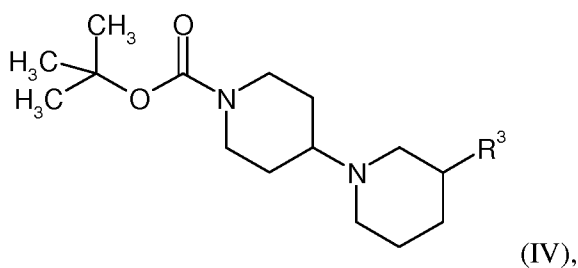
[A] Verbindungen der Formel (II)



mit Verbindungen der Formel (III)



- 10 in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,
in Gegenwart eines Reduktionsmittels zu Verbindungen der Formel (IV)

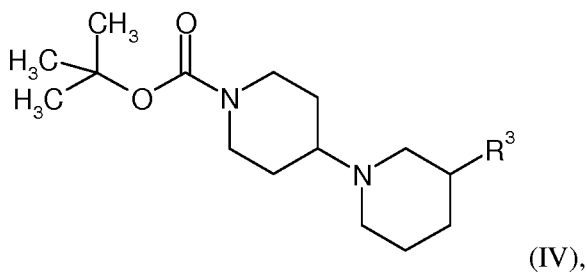


in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

umgesetzt werden,

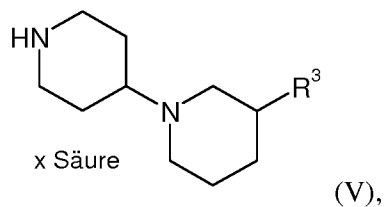
- 15 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

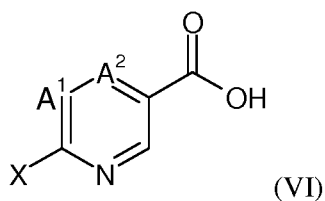
in Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der Formel (V)



in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,
umgesetzt werden

5 oder

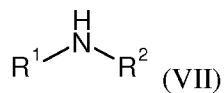
[C] Verbindungen der Formel (VI)



in welcher X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan steht,

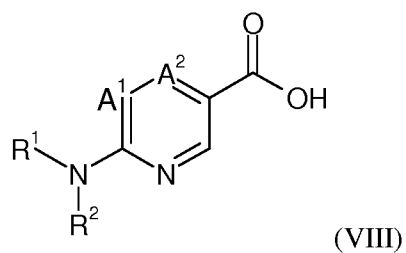
in welcher A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht,

10 mit Verbindungen der Formel (VII)



in welcher R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

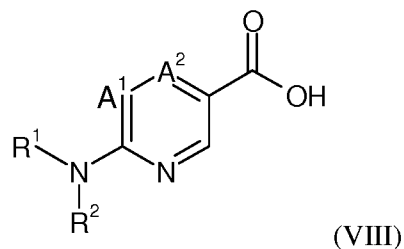
zu Verbindungen der Formel (VIII)



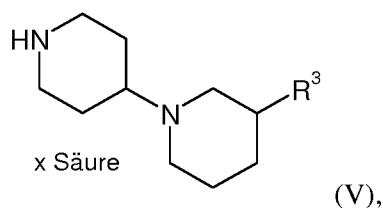
15 in welcher A^1 für CH steht, A^2 für CH oder N steht und R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umgesetzt werden oder

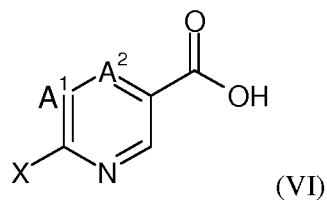
[D] Verbindungen der Formel (VIII)



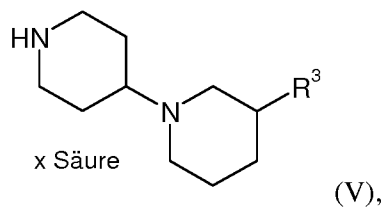
in welcher R^1 , R^2 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,
mit Verbindungen der Formel (V)



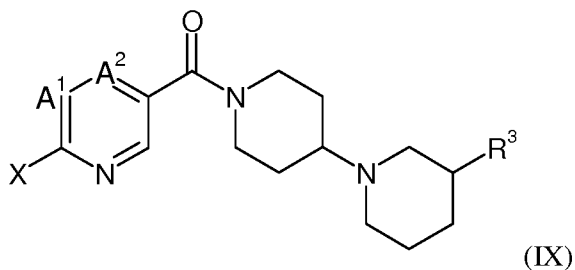
- 5 in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,
in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes, zu Verbindungen der Formel (I)
umgesetzt werden oder
[E] Verbindungen der Formel (VI)



- 10 in welcher X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan steht,
 A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit der Proviso, dass wenn X
für Halogen steht A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht,
mit Verbindungen der Formel (V)



- 15 in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,
in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes zu Verbindungen der Formel (IX)



in welcher R^3 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

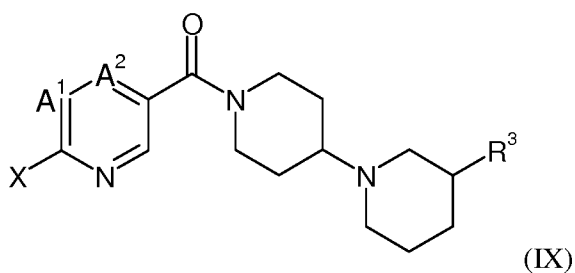
in welcher X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan steht,

mit der Proviso, dass wenn X für Halogen steht A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht,

5

umgesetzt werden oder

[F] Verbindungen der Formel (IX)

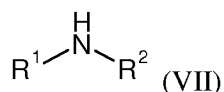


in welcher R^3 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

in welcher X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan steht,

mit der Proviso, dass wenn X für Halogen steht A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht,

mit Verbindungen der Formel (VII)



in welcher R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

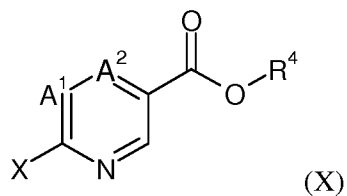
zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden, in welcher in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit der Proviso, dass für den Fall, dass X in Formel (IX) für Halogen steht, A^1 für CH steht und A^2 für CH oder N steht oder

[G] Verbindungen der Formel (X)

20

- 94 -

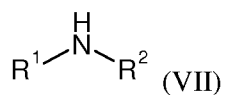


X für Halogen, bevorzugt Chlor, Fluor oder Brom, oder Sulfonylmethan stehen,

R⁴ für C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht und

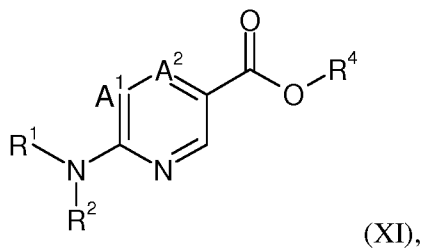
A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5 in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der Formel (VII)



in welcher R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zu Verbindungen der Formel (XI)

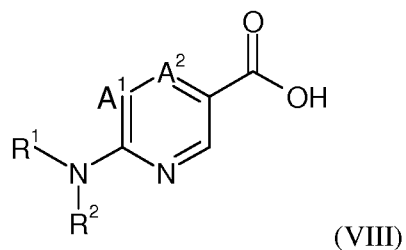


10 R⁴ für C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht und

in welcher R¹, R², A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen
umgesetzt werden

oder

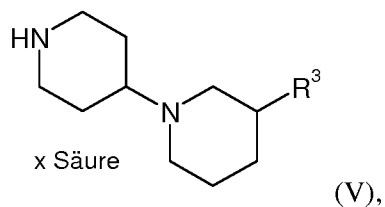
[H] Verbindungen der Formel (VIII)



15

in welcher R¹, R², A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,
mit Verbindungen der Formel (V)

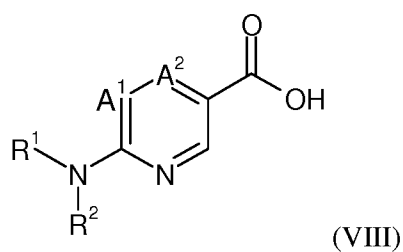
- 95 -



in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

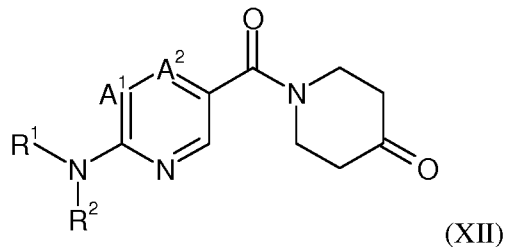
in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden oder

5 [I] Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher R¹, R², A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

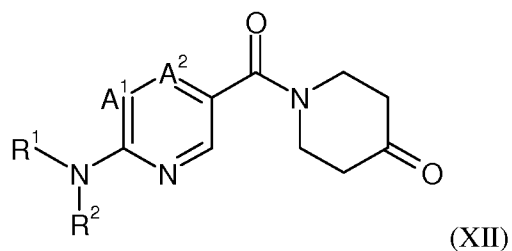
mit Piperidin-4-on zu Verbindungen der Formel (XII)



10 in welcher R¹, R², A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umgesetzt werden oder

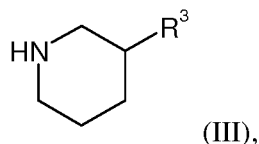
[J] Verbindungen der Formel (XII)



in welcher R¹, R², A¹ und A² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15 mit Verbindungen der Formel (III)

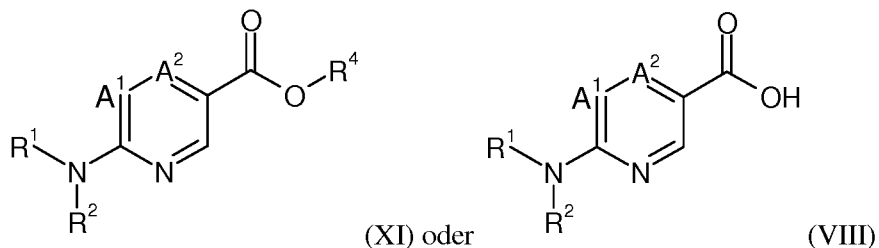
- 96 -



in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

in Gegenwart eines Reduktionsmittels zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden.

6. Verbindung der Formel (XI) oder (VIII)



in welcher

R^1 für Benzyl steht, wobei Benzyl substituiert ist mit 2 Fluorsubstituenten;

und

R^2 für Methyl steht;

10 R^4 für C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht;

A^1 und A^2 für CH stehen;

und ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.

- 15 8. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion,
- 20 diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche
- 25 1 bis 4 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren

- an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien.
- 5
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.
- 10
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, Antidiabetika, Blutdruck-Senkern, Sympathikustonus senkenden Mitteln, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkenden Mitteln sowie Antioxidantien, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, organischen Nitraten und NO-Donatoren, IP- Rezeptor Agonisten, positiv inotrop wirksamen Verbindungen, Calcium-Sensitizern, ACE Inhibitoren, cGMP und cAMP modulierenden Verbindungen, natriuretischen Peptiden, NO-unabhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, NO-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, den Energiestoffwechsel des Herzens modulierenden Verbindungen, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika, Analgetika, Antidepressiva und anderen Psychopharmaka.
- 15
- 20
- 25
11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien.
- 30
- 35

12. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primären und sekundären Formen von diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Wundheilung, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, insbesondere zur Förderung der Wundheilung von diabetischen Fußulzera, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler
5 Dysfunktion, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud-Phänomen, CREST-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio intermittens, und peripheren und autonomen Neuropathien, in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirk-
10 samen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 9 bis 11 definiert.
13. Adrenorezeptor α_2C Rezeptor Antagonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus, diabetischen Herzerkrankungen, diabetischen koronaren Herzerkrankungen,
15 diabetischen koronaren mikrovaskulären Herzerkrankungen, diabetischer Herzinsuffizienz, diabetischer Kardiomyopathie und Herzinfarkt, diabetischer Mikroangiopathie, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, diabetischer erektiler Dysfunktion, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, diabetischen Fußulzera, zur Förderung der diabetischen Wundheilung und zur Förderung
20 der Wundheilung von diabetischen Fußulzera.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2014/077868**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-12

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/077868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/14 C07D401/14 C07D401/06 C07D403/14 A61K31/454 A61K31/4545 A61K31/5377 A61K31/541 A61P3/10 ADD.														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2010/058060 A1 (ORION CORP [FI]; DIN BELLE DAVID [FI]; HOLM PATRIK [FI]; TOLVANEN ARTO) 27 May 2010 (2010-05-27) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als Adrenorezeptor alpha C2 Antagonisten -----</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 03/020716 A1 (SCHERING CORP [US]) 13 March 2003 (2003-03-13) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als CCR5 Rezeptor Antagonisten -----</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2005/042517 A2 (SCHERING CORP [US]; MILLER MICHAEL W [US]; SCOTT JACK D [US]) 12 May 2005 (2005-05-12) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als CCR5 Rezeptor Antagonisten ----- -/-</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 2010/058060 A1 (ORION CORP [FI]; DIN BELLE DAVID [FI]; HOLM PATRIK [FI]; TOLVANEN ARTO) 27 May 2010 (2010-05-27) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als Adrenorezeptor alpha C2 Antagonisten -----	1-12	A	WO 03/020716 A1 (SCHERING CORP [US]) 13 March 2003 (2003-03-13) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als CCR5 Rezeptor Antagonisten -----	1-12	A	WO 2005/042517 A2 (SCHERING CORP [US]; MILLER MICHAEL W [US]; SCOTT JACK D [US]) 12 May 2005 (2005-05-12) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als CCR5 Rezeptor Antagonisten ----- -/-	1-12
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	WO 2010/058060 A1 (ORION CORP [FI]; DIN BELLE DAVID [FI]; HOLM PATRIK [FI]; TOLVANEN ARTO) 27 May 2010 (2010-05-27) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als Adrenorezeptor alpha C2 Antagonisten -----	1-12												
A	WO 03/020716 A1 (SCHERING CORP [US]) 13 March 2003 (2003-03-13) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als CCR5 Rezeptor Antagonisten -----	1-12												
A	WO 2005/042517 A2 (SCHERING CORP [US]; MILLER MICHAEL W [US]; SCOTT JACK D [US]) 12 May 2005 (2005-05-12) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als CCR5 Rezeptor Antagonisten ----- -/-	1-12												
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report												
30 January 2015		01/04/2015												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Traegler-Goeldel, M												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/077868

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/223792 A1 (BUTLER CHRISTOPHER R [US] ET AL) 5 October 2006 (2006-10-05) siehe S. 29, Beispiele 18C und 18D -----	5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/077868

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010058060	A1	27-05-2010	AR 074204 A1 29-12-2010
		AU 2009317117 A1 27-05-2010	
		CA 2741986 A1 27-05-2010	
		CN 102216282 A 12-10-2011	
		CO 6382156 A2 15-02-2012	
		EA 201170711 A1 30-01-2012	
		EP 2364303 A1 14-09-2011	
		JP 5513515 B2 04-06-2014	
		JP 2012509302 A 19-04-2012	
		KR 20110086747 A 29-07-2011	
		MA 32818 B1 01-11-2011	
		NZ 592571 A 28-03-2013	
		TW 201024282 A 01-07-2010	
		US 2011262352 A1 27-10-2011	
		WO 2010058060 A1 27-05-2010	
WO 03020716	A1	13-03-2003	AR 036366 A1 01-09-2004
		AT 328879 T 15-06-2006	
		BR 0212108 A 24-08-2004	
		CA 2457861 A1 13-03-2003	
		CN 1551877 A 01-12-2004	
		DE 60212146 T2 06-06-2007	
		DK 1421075 T3 18-09-2006	
		EC SP044993 A 28-04-2004	
		EP 1421075 A1 26-05-2004	
		ES 2264491 T3 01-01-2007	
		HK 1061563 A1 17-11-2006	
		HU 0402019 A2 28-02-2005	
		JP 4223950 B2 12-02-2009	
		JP 2005502682 A 27-01-2005	
		JP 2008222722 A 25-09-2008	
		KR 20040029057 A 03-04-2004	
		MX PA04001886 A 15-06-2004	
		NO 20041266 A 26-03-2004	
		PT 1421075 E 31-10-2006	
		US 2004010008 A1 15-01-2004	
		US 2004092551 A1 13-05-2004	
		US 2004092745 A1 13-05-2004	
		US 2008214575 A1 04-09-2008	
		WO 03020716 A1 13-03-2003	
		ZA 200401594 A 24-11-2004	
WO 2005042517	A2	12-05-2005	AR 046923 A1 04-01-2006
		AT 520683 T 15-09-2011	
		AU 2004285051 A1 12-05-2005	
		CA 2544377 A1 12-05-2005	
		CN 1898231 A 17-01-2007	
		CN 101798299 A 11-08-2010	
		EP 1687295 A2 09-08-2006	
		JP 4757802 B2 24-08-2011	
		JP 2007510653 A 26-04-2007	
		JP 2008031180 A 14-02-2008	
		KR 20060100409 A 20-09-2006	
		PE 05742005 A1 08-10-2005	
		TW 200528445 A 01-09-2005	
		US 2006025441 A1 02-02-2006	
		WO 2005042517 A2 12-05-2005	
		ZA 200603479 A 26-09-2007	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/077868

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006223792	A1	05-10-2006	
		AU 2006230379 A1	05-10-2006
		BR PI0607742 A2	29-09-2009
		CA 2603122 A1	05-10-2006
		CN 101189012 A	28-05-2008
		CO 6382173 A2	15-02-2012
		CR 9480 A	09-09-2008
		EA 200702128 A1	28-04-2008
		EP 1868605 A2	26-12-2007
		JP 2008536825 A	11-09-2008
		KR 20080003385 A	07-01-2008
		NI 200700250 A	15-05-2008
		US 2006223792 A1	05-10-2006
		WO 2006105304 A2	05-10-2006
		ZA 200709346 A	26-08-2009

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-12

Compounds of formula (I) (claims 1 to 4); a method for preparing same (claim 5); intermediate products (claim 6); the compounds for use in a treatment method; a drug and a treatment method (claims 7 to 12)

2. Claim 13

Alpha 2C adrenoceptor antagonists of unspecified chemical structure for use in a method for treating and/or preventing phenomena associated with or resulting from diabetic diseases.

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:
1 - 12

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- ☐ Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- ☐ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C07D413/14	C07D401/14
	A61K31/4545	A61K31/5377
		A61K31/541
		A61P3/10
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2010/058060 A1 (ORION CORP [FI]; DIN BELLE DAVID [FI]; HOLM PATRIK [FI]; TOLVANEN ARTO) 27. Mai 2010 (2010-05-27) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als Adrenorezeptor alpha C2 Antagonisten	1-12
A	WO 03/020716 A1 (SCHERING CORP [US]) 13. März 2003 (2003-03-13) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als CCR5 Rezeptor Antagonisten	1-12
A	WO 2005/042517 A2 (SCHERING CORP [US]; MILLER MICHAEL W [US]; SCOTT JACK D [US]) 12. Mai 2005 (2005-05-12) siehe Struktur der Verbindungen gemäss Anspruch 1 als CCR5 Rezeptor Antagonisten	1-12
	----- -/-	
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
30. Januar 2015		01/04/2015
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Traegler-Goeldel, M

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2006/223792 A1 (BUTLER CHRISTOPHER R [US] ET AL) 5. Oktober 2006 (2006-10-05) siehe S. 29, Beispiele 18C und 18D -----	5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/077868

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2010058060 A1	27-05-2010	AR 074204 A1	29-12-2010
		AU 2009317117 A1	27-05-2010
		CA 2741986 A1	27-05-2010
		CN 102216282 A	12-10-2011
		CO 6382156 A2	15-02-2012
		EA 201170711 A1	30-01-2012
		EP 2364303 A1	14-09-2011
		JP 5513515 B2	04-06-2014
		JP 2012509302 A	19-04-2012
		KR 20110086747 A	29-07-2011
		MA 32818 B1	01-11-2011
		NZ 592571 A	28-03-2013
		TW 201024282 A	01-07-2010
		US 2011262352 A1	27-10-2011
		WO 2010058060 A1	27-05-2010
WO 03020716 A1	13-03-2003	AR 036366 A1	01-09-2004
		AT 328879 T	15-06-2006
		BR 0212108 A	24-08-2004
		CA 2457861 A1	13-03-2003
		CN 1551877 A	01-12-2004
		DE 60212146 T2	06-06-2007
		DK 1421075 T3	18-09-2006
		EC SP044993 A	28-04-2004
		EP 1421075 A1	26-05-2004
		ES 2264491 T3	01-01-2007
		HK 1061563 A1	17-11-2006
		HU 0402019 A2	28-02-2005
		JP 4223950 B2	12-02-2009
		JP 2005502682 A	27-01-2005
		JP 2008222722 A	25-09-2008
		KR 20040029057 A	03-04-2004
		MX PA04001886 A	15-06-2004
		NO 20041266 A	26-03-2004
		PT 1421075 E	31-10-2006
		US 2004010008 A1	15-01-2004
		US 2004092551 A1	13-05-2004
		US 2004092745 A1	13-05-2004
		US 2008214575 A1	04-09-2008
		WO 03020716 A1	13-03-2003
		ZA 200401594 A	24-11-2004
WO 2005042517 A2	12-05-2005	AR 046923 A1	04-01-2006
		AT 520683 T	15-09-2011
		AU 2004285051 A1	12-05-2005
		CA 2544377 A1	12-05-2005
		CN 1898231 A	17-01-2007
		CN 101798299 A	11-08-2010
		EP 1687295 A2	09-08-2006
		JP 4757802 B2	24-08-2011
		JP 2007510653 A	26-04-2007
		JP 2008031180 A	14-02-2008
		KR 20060100409 A	20-09-2006
		PE 05742005 A1	08-10-2005
		TW 200528445 A	01-09-2005
		US 2006025441 A1	02-02-2006
		WO 2005042517 A2	12-05-2005
		ZA 200603479 A	26-09-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/077868

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2006223792 A1	05-10-2006	AU 2006230379 A1	05-10-2006
		BR PI0607742 A2	29-09-2009
		CA 2603122 A1	05-10-2006
		CN 101189012 A	28-05-2008
		CO 6382173 A2	15-02-2012
		CR 9480 A	09-09-2008
		EA 200702128 A1	28-04-2008
		EP 1868605 A2	26-12-2007
		JP 2008536825 A	11-09-2008
		KR 20080003385 A	07-01-2008
		NI 200700250 A	15-05-2008
		US 2006223792 A1	05-10-2006
		WO 2006105304 A2	05-10-2006
		ZA 200709346 A	26-08-2009

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-12

Verbindungen der Formel (I) (Ansprüche 1 bis 4), Verfahren zu Ihrer Herstellung (Anspruch 5), Zwischenprodukte (Anspruch 6), die Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung, Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung (Ansprüche 7 bis 12)

2. Anspruch: 13

Adrenorezeptor alpha 2C Antagonisten ohne Angabe einer chemischen Struktur zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Begleit- und/oder Folgeerscheinungen von diabetischen Erkrankungen
