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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Juli 2017 (20.07.2017)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2017/121692 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/050304

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2017 (09.01.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
16151584.6 15. Januar 2016 (15.01.2016) EP

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

(72) Erfinder: **FOLLMANN, Markus**; Rosmarinweg 28, 50859 Köln (DE). **STASCH, Johannes-Peter**; Via Del Fico 74b, 00046 Grottaferrata (RM) (IT). **LINDNER, Niels**; Bodelschwinghweg 4, 42115 Wuppertal (DE). **REDLICH, Gorden**; Schadowstr. 50, 44799 Bochum (DE). **GRIEBENOW, Nils**; Kurfürstenstr. 39, 41541 Dormagen (DE). **WUNDER, Frank**; Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal (DE). **LI, Volkhart, Min-Jian**; Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert (DE).

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

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

WO 2017/121692 A1

(54) **Title**: SUBSTITUTED SULFAMIDES AND USE OF SAME

(54) **Bezeichnung** : SUBSTITUIERTE SULFAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

(57) **Abstract**: The invention relates to novel substituted sulfamides and the use of same, a method for producing same, the use of same alone or in combinations for treating and/or preventing diseases, as well as to their use for producing medication for treating and/or preventing diseases, particularly for treating and/or preventing cardiovascular diseases.

(57) **Zusammenfassung**: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, substituierte Sulfamide und ihre Verwendung, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Substituierte Sulfamide und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, substituierte Sulfamide und ihre Verwendung, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch Kohlenmonoxid (CO) ist in der Lage, an das Eisen-Zentralatom des Häms zu binden, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion, der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Arteriosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Thrombosen, Schlaganfall und sexueller Dysfunktion führen kann.

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Bio-

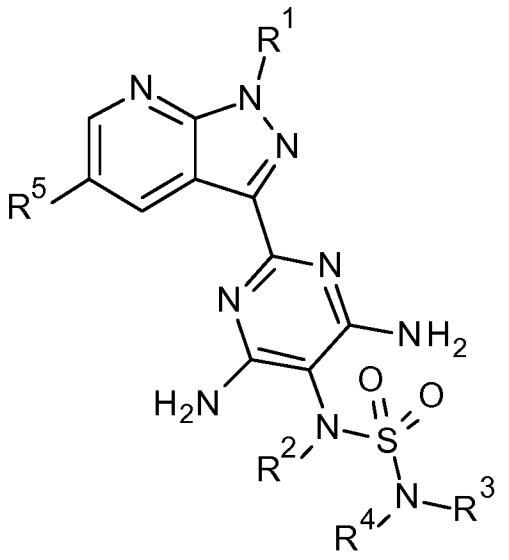
konversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriff am Eisen-Zentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol [YC-1; Wu et al., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch et al., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], Fettsäuren [Goldberg et al., *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279], Diphenyliodonium-hexafluorophosphat [Pettibone et al., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], Isoliquiritigenin [Yu et al., *Brit. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587] sowie verschiedene substituierte Pyrazol-Derivate (WO 98/16223).

Zudem werden in WO 00/06568 und WO 00/06569 annellierte Pyrazol-Derivate und in WO 03/095451 Carbamat-substitutierte 3-Pyrimidinyl-Pyrazolopyridine offenbart. 3-Pyrimidinyl-Pyrazolopyridine mit Phenylamid-Substituenten werden in E. M. Becker *et al.*, *BMC Pharmacology*, **2001**, *1 (13)*, beschrieben. WO 2004/009590 beschreibt Pyrazolopyridine mit substituierten 4-Aminopyrimidinen zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen. WO 2010/065275 und WO 2011/149921 offenbaren substituierte Pyrrolo- und Dihydropyridopyrimidine als sGC Aktivatoren. Als sGC Stimulatoren werden in WO 2012/004259, WO2013/131923, WO 2014/131760 und WO 2014/131741 annellierte Aminopyrimidine, in WO 2015/004105 annelierte Triazine und in WO 2012/004258, WO 2012/143510 und WO 2012/152629 annellierte Pyrimidine und Triazine beschrieben. WO 2012/28647 offenbart Pyrazolopyridine mit verschiedenen Azaheterocyclen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Substanzen, die als potente Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen eignen, und ein gleiches oder verbessertes physikochemisches und/ oder therapeutisches Profil aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

R^1 für (C_1-C_6)-Alkyl oder Benzyl steht,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit einem Substituenten Trifluormethyl substituiert ist,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und

wobei Benzyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_8)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_8)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyano, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_4)-Alkinyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl-(C_1-C_4)-alkylamino, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-(C_1-C_4)-alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkylaminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonylamino, Aminosulfonyl, Mono-(C_1-C_4)-alkylaminosulfonyl, Di-(C_1-C_4)-alkylaminosulfonyl, Phenyl, 5-oder 6-gliedriges Heteroaryl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl, Fluor,

Difluormethyl, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, (C_1-C_6)-Alkyl, Amino und Hydroxy substituiert sein kann,

und

worin 5-oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Amino und Hydroxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

oder

R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus mit (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) 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.

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

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, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

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, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

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

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

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

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl,

Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl und 2-Ethylbutyl.

Cycloalkyl bzw. Carbocyclus steht in Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Alkylrest mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy und *tert.*-Butoxy.

Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer am Sauerstoff angebundenen Carbonylgruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und *tert.*-Butoxycarbonyl.

Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkoxycarbonyl-Substituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylkette aufweist und über die Carbonylgruppe mit dem N-Atom verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, Propoxycarbonylamino, n-Butoxycarbonylamino, iso-Butoxycarbonylamino und *tert.*-Butoxycarbonylamino.

Mono-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und *tert.*-Butylamino.

Di-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N-tert.*-Butyl-*N*-methylamino.

Mono-alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl,

Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, n-Butylaminocarbonyl und *tert.*-Butylaminocarbonyl.

Di-alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die zwei gleiche oder verschiedene lineare oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-n-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-*tert.*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Alkylsulfonyl steht in Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Sulfonylgruppe gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seinen genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, iso-Propylsulfonyl, n-Butylsulfonyl und *tert.*-Butylsulfonyl.

Alkylsulfonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Sulfonylgruppe mit dem N-Atom verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, *n*-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, *n*-Butylsulfonylamino, *tert.*-Butylsulfonylamino, *n*-Pentylsulfonylamino und *n*-Hexylsulfonylamino.

Mono-alkylaminosulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist und die einen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, *n*-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, *n*-Butylaminosulfonyl und *tert.*-Butylaminosulfonyl.

Di-alkylaminosulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist und die zwei gleiche oder verschiedene lineare oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylaminosulfonyl, *N,N*-Diethylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminosulfonyl, *N*-*n*-Butyl-*N*-methylaminosulfonyl und *N*-*tert.*-Butyl-*N*-methylaminosulfonyl.

Heterocyclus bzw. Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl,

Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl. Bevorzugt sind Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl und Morpholinyl.

Oxa-Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein Sauerstoffatom enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Oxetan-2-yl, Oxetan-3-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydro-2H-pyran-2-yl, Tetrahydro-2H-pyran-3-yl und Tetrahydro-2H-pyran-4-yl.

Eine Oxo-Gruppe steht im Rahmen der Erfindung für ein Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

In der Formel der Gruppe, für die Q bzw. L stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, an dem das Zeichen # bzw. * und ** steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2-Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem jeweils bezeichneten Atom, an das Q bzw. L gebunden ist.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit 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.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für 2-Fluorbenzyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_8)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_8)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyano, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Ethinyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, Di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkylaminocarbonyl, Phenyl, 5-oder 6-gliedriges Heteroaryl und 4- bis 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, (C_1-C_6)-Alkyl, Amino und Hydroxy substituiert sein kann,

worin 4- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl, Fluor, Amino, Hydroxy, Oxo und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

und

worin 5-oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Amino und Hydroxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

oder

R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus,

worin 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus mit (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für 2-Fluorbenzyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 Substituenten Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Ethyl(methyl)amino, Mono-(C_1-C_4)-alkyl-aminocarbonyl, Cyclopropylaminocarbonyl, Phenyl, Pyridyl, 1H-1,2,4-Triazol-3-yl oder 4- bis 6-gliedriges Oxa-Heterocyclyl substituiert sein kann,

worin 4- bis 6-gliedriges Oxa-Heterocyclyl mit Methly substituiert sein kann,

und

worin 1H-1,2,4-Triazol-3-yl mit Methly substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

worin Methyl mit Trifluormethyl substituiert sein kann,

oder

R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-1-yl-Ring,

R^5 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für 2-Fluorbenzyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 Substituenten Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Ethyl(methyl)amino, Mono-(C_1-C_4)-alkyl-aminocarbonyl, Cyclopropylaminocarbonyl, Phenyl, Pyridyl, 1H-1,2,4-Triazol-3-yl oder 4- bis 6-gliedriges Oxa-Heterocyclyl substituiert sein kann,

worin 4- bis 6-gliedriges Oxa-Heterocyclyl mit Methly substituiert sein kann,

und

worin 1H-1,2,4-Triazol-3-yl mit Methyl substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

worin Methyl mit Trifluormethyl substituiert sein kann,

oder

R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-1-yl-Ring,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^4 für Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-1-yl-Ring bilden,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^5 für Wasserstoff steht,

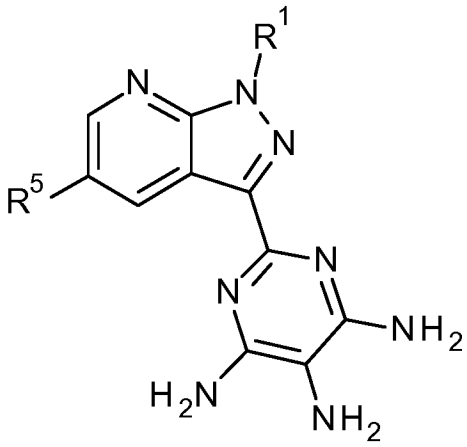
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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.

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

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) dadurch gekennzeichnet, dass man

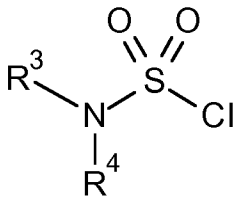
[A] eine Verbindung der Formel (II)



(II),

in welcher R^1 und R^5 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

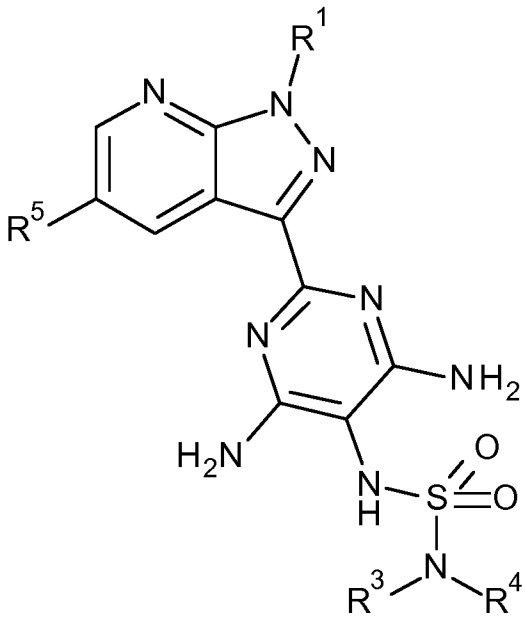
in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (III)



(III),

in welcher R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

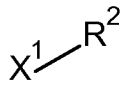
zu einer Verbindung der Formel (IV)



(IV),

in welcher R^1, R^3, R^4 und R^5 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und diese anschliessend in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Anwesehenheit einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (V)



(V),

in welcher R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

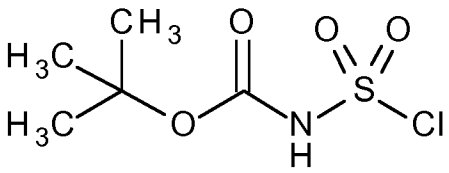
X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Mesylat, Tosylat oder Halogen, insbesondere Brom oder Iod, steht,

umsetzt,

oder

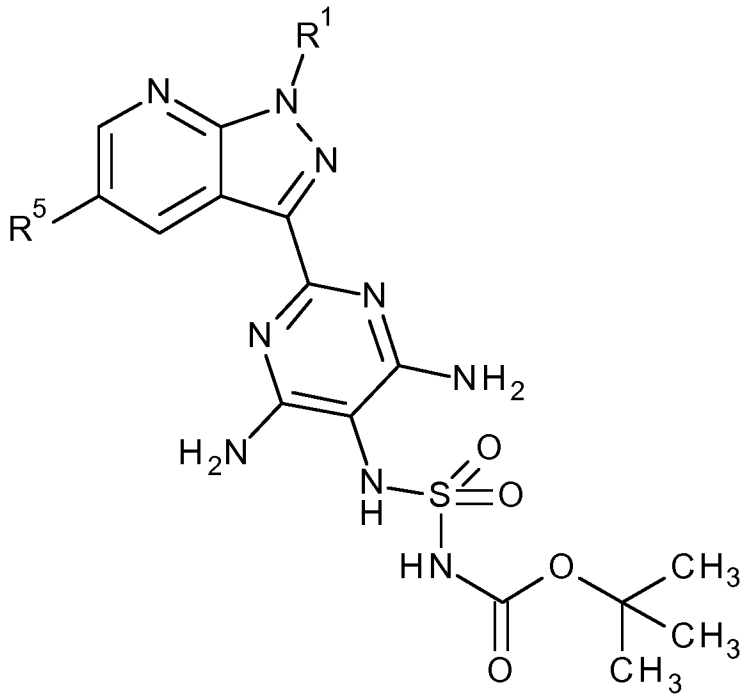
[B] eine Verbindung der Formel (II)

in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VI)



(VI),

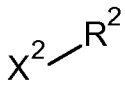
zu einer Verbindung der Formel (VII)



(VII),

in welcher R^1 und R^5 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und diese anschliessend in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Anwesehenheit einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VIII)

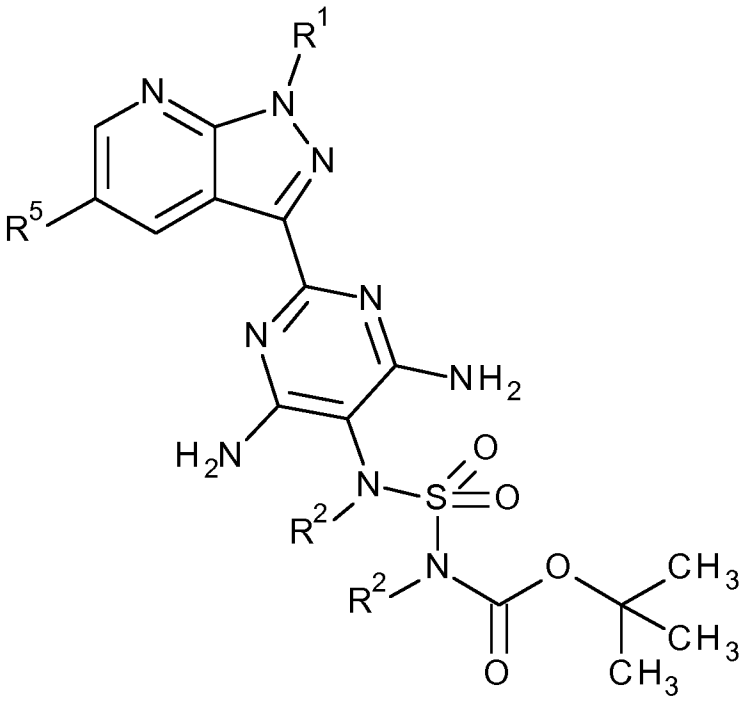


(VIII),

in welcher R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

X^2 für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Mesylat, Tosylat oder Halogen, insbesondere Brom oder Iod, steht,

zu einer Verbindung der Formel (IX)



(IX),

in welcher R^1, R^2 und R^5 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend die Schutzgruppe unter dem Fachmann bekannten Bedingungen abspaltet,

und

gegebenenfalls die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Die Umsetzung (II) + (III) → (IV) bzw. (II) + (VI) → (VII) kann in einem inerten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel erfolgen. Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel ein-

zusetzen. Bevorzugt sind Dimethylformamid und Toluol sowie ein Gemisch aus Dimethylformamid und Toluol.

Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) bzw. (II) + (VI) → (VII) sind Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt ist Pyridin.

Die Reaktion (II) + (III) → (IV) bzw. (II) + (VI) → (VII) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -10°C bis +30°C, bevorzugt bei 0°C bis +20°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I) bzw. (VII) + (VIII) → (IX) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist THF.

Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I) bzw. (VII) + (VIII) → (IX) sind Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-

Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt ist Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Natriumhydrid.

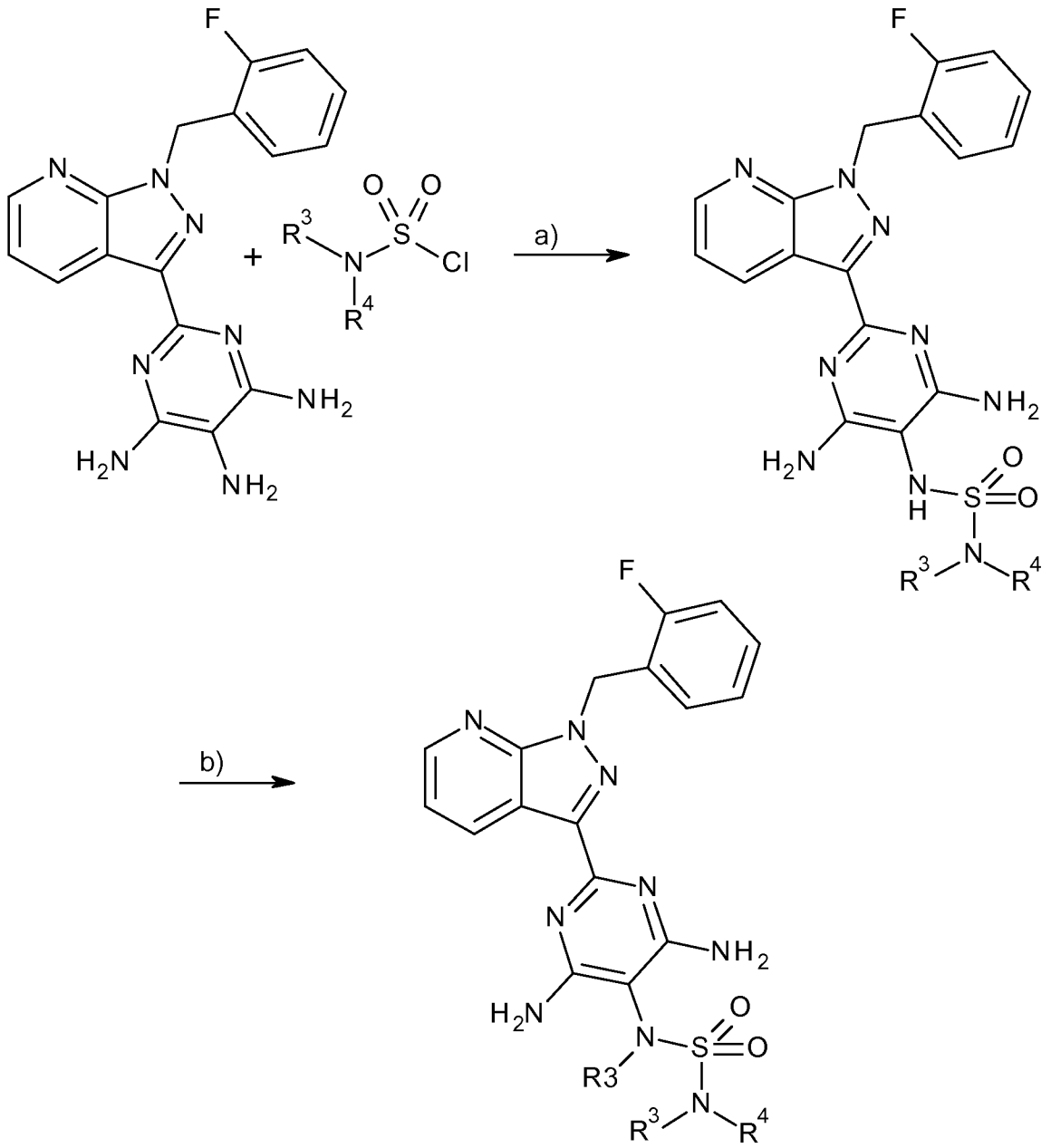
Die Reaktion (IV) + (V) → (I) bzw. (VII) + (VIII) → (IX) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -10°C bis +30°C, bevorzugt bei 0°C bis +20°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (II) sind in WO 2003/095451 (Beispiel 8A) bzw WO 2011/147809 (Beispiel 11A) beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (III), (VI) und (VIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literturbekannten Verfahren hergestellt werden.

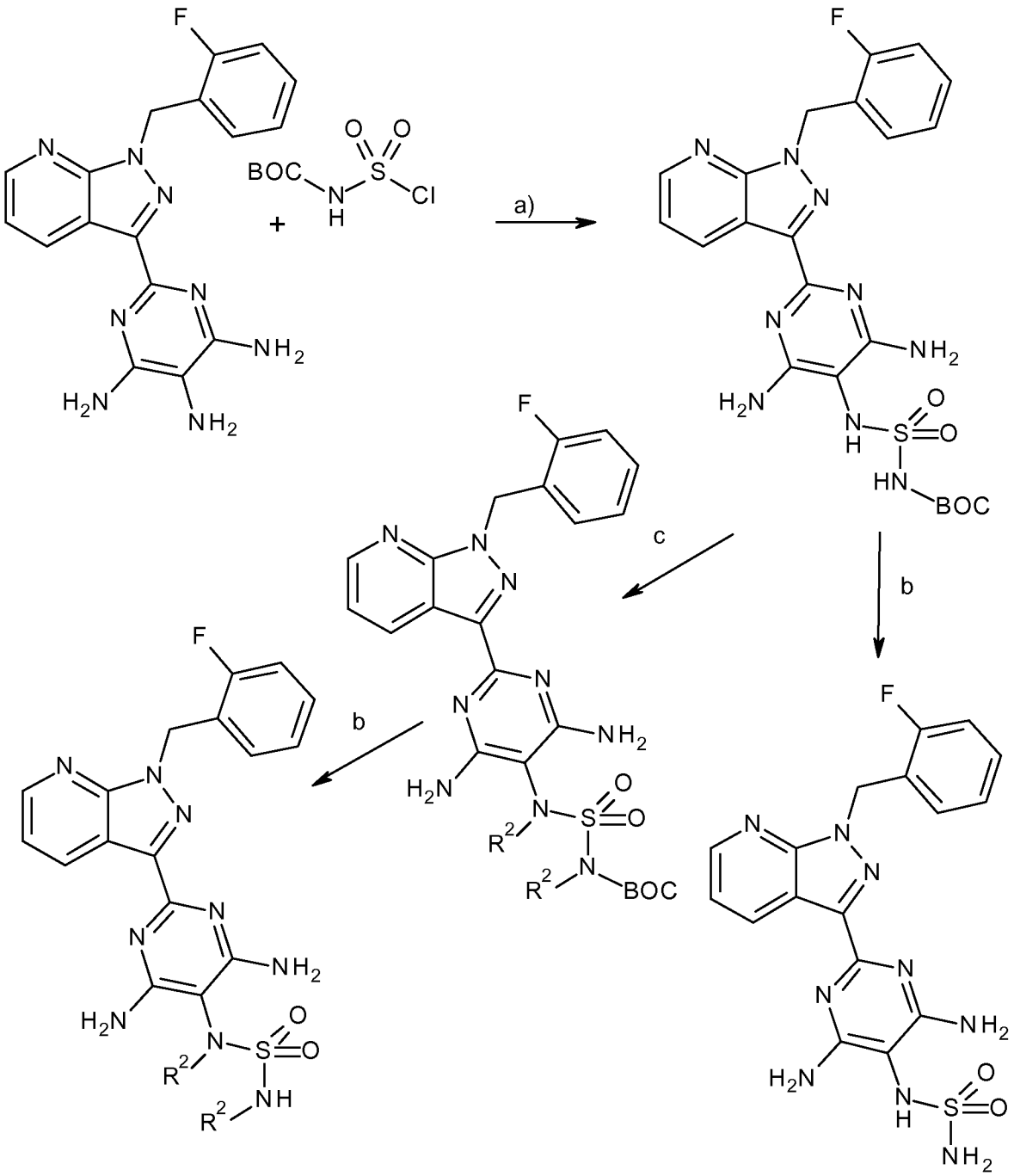
Die zuvor beschriebenen Herstellverfahren werden durch nachfolgende Syntheseschemata (Schema 1 und Schema 2) beispielhaft verdeutlicht:

Schema 1



[a): Diisopropylethylamin (Hünigs-Base, DMF; b): Natriumhydrid, R^2-X^1, DMF].

Schema 2



[a): Diisopropylethylamin, DMF; b): TFA, Dichlormethan; c): Kaliumcarbonat, R^2-X^2, DMF; BOC = tert-Butyloxycarbonyl].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als potente Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, und eignen sich daher zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen ein gleiches oder verbessertes physikochemisches und/ oder therapeutisches Profil auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken eine Gefäßrelaxation und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und führen zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einen intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (endothelium-derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazin-Derivate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären, pulmonalen, thromboembolischen und fibrotischen Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher in Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck (Hypertonie), resistente Hypertonie, akute und chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern sowie Überleitungsstörungen wie beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden Grad I-III (AB-Block I-III), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhoffflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhytmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhoffs und des Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentrytachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, von akutem Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvolitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Schock wie kardiogenem Schock, septischem Schock und anaphylaktischem Schock, Aneurysmen, Boxerkardiomyopathie (premature ventricular contraction (PVC)), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transistorischen und ischämischen Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre

Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, peripheren Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, sowie mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), sowie zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion und weiblicher sexueller Dysfunktion eingesetzt werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz, wie auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz und akute Phasen der Verschlechterung einer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz (worsening heart failure).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen, Hypolipoproteinämien, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien, Abetelipoproteinämie, Sitosterolämie, Xanthomatose, Tangier Krankheit, Fettsucht (Adipositas), Fettleibigkeit (Obesitas) und von kombinierten Hyperlipidämien sowie des Metabolischen Syndroms eingesetzt werden.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, Gangren, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose, rheumatischen Erkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung verwendet werden.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung urologischer Erkrankungen wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostata-Hyperplasie (BPH), benigne Prostata Vergrösserung (BPE), Blasenentleerungsstörung (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS, einschließlich Felines Urologisches Syndrom (FUS)), Erkrankungen des Urogenital-Systems einschliesslich neurogene überaktive Blase (OAB) und (IC), Inkontinenz (UI) wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress-, oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UUI, SUI, OUI), Beckenschmerzen, benigne und maligne Erkrankungen der Organe des männlichen und weiblichen Urogenital-Systems.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von aktuer und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chronischem Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Niereninsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Niereninsuffizienz, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen, pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), umfassend mit Linksherzerkrankung, HIV, Sichelzellanämie, Thromboembolien (CTEPH), Sarkoidose, COPD oder Lungenfibrose assoziierte

pulmonale Hypertonie, der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem) und der zystischen Fibrose (CF).

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie "Mild cognitive impairment", altersassoziierten Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierten Gedächtnisverlusten, vaskulärer Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt ("post stroke dementia"), post-traumatischem Schädel-Hirn-Trauma, allgemeinen Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'scher Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's-Syndroms, Parkinson'scher Krankheit, progressiver nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntington'scher Krankheit, Demyelinisation, Multipler Sklerose, Thalamischer Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentral-nervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

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

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Sepsis (SIRS), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn´s Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Sklerodermie, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitroretinopathie und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukom-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls kosmetisch bei alternder und verhornender Haut eingesetzt werden.

Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Hepatitis, Neoplasma, Osteoporose, Glaukom und Gastroparese geeignet.

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 Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

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.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO; und/oder

- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil; und/oder

- antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen; und/oder

- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-

Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, neutrale Endopeptidase (NEP) Hemmer und Kombinationen aus diesen Gruppen sowie der Diuretika; und/oder

- den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten; und/oder

- antifibrotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Kinase-Inhibitoren oder TGF-beta- bzw. TNF-alpha-Modulatoren

Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Dabigatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban (BAY 59-7939), 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, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, neutrale Endopeptidase (NEP) Hemmer sowie der Diuretika verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem 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, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan oder einem dualen Angiotensin AII-Antagonisten/NEP-Inhibitor, wie beispielsweise und vorzugsweise LCZ696 (Valsartan/Sacubitril), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton oder Eplerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Schleifendiuretikum, wie beispielsweise Furosemid, Torasemid, Bumetanid und Piretanid, mit kaliumsparenden Diuretika wie beispielsweise Amilorid und Triamteren, mit Aldosteronantagonisten, wie beispielsweise Spironolacton, Kaliumcanrenoat und Eplerenon sowie Thiaziddiuretika, wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid, und Indapamid, verabreicht.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Dalcetrapib, BAY 60-5521, Anacetrapib oder CETP-vaccine (CETi-1), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitirome (CGS 26214), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Nintedanib, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem TGF-beta- bzw. TNF-alpha-Modulator, wie beispielhaft und vorzugsweise Pirfenidon, verabreicht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

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, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert 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 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/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

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

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile

Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

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 (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

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. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

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.

A. Beispiele

Abkürzungen und Akronyme:

aq.	wässrige Lösung
ber.	berechnet
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
gef.	Gefunden
h	Stunde(n)
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
konz.	konzentriert
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle (10%-ig)
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

LC/MS-Methoden:

Methode 1 (LC-MS):

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

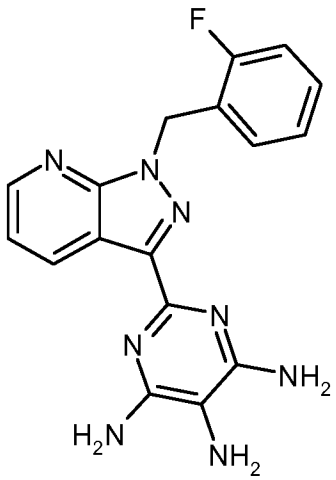
Methode 2 (LC-MS):

Instrument MS: Waters ZQ 2000; Instrument HPLC: Agilent 1100, 2-Säulen-Schaltung, Autosampler: HTC PAL; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A - 0.2 min 95%A - 1.8 min 25%A - 1.9 min 10%A - 2.0 min 5%A - 3.2 min 5%A - 3.21 min 100%A - 3.35 min 100%A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:

Beispiel 1A

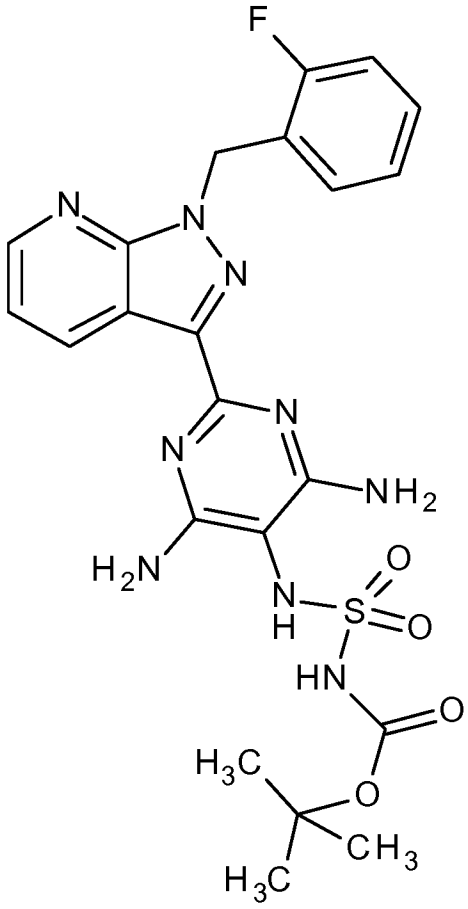
2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,5,6-triamin



Die Synthese dieser Verbindung ist beschrieben in WO 2003/095451 (Beispiel 8A).

Beispiel 2A

tert-Butyl-({4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}sulfamoyl)carbamat

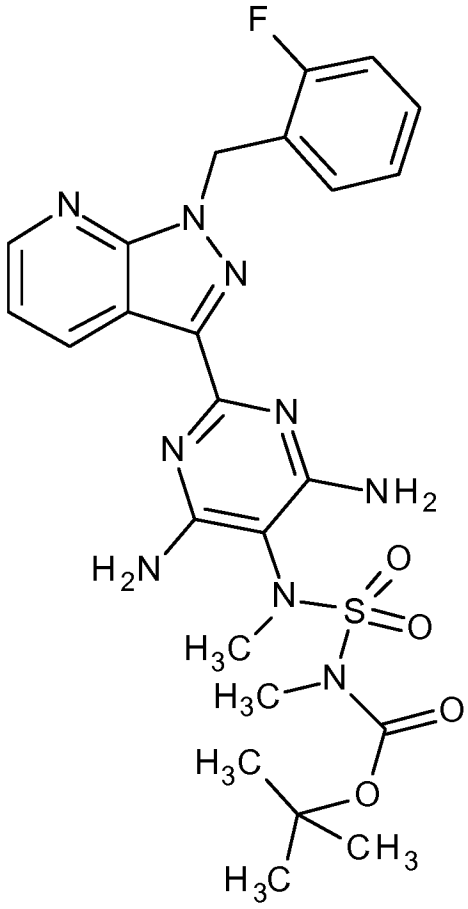


5.00 g (14.271 mmol) der unter Beispiel 1A beschriebenen Verbindung wurden in DMF (50 ml) vorgelegt und mit 3.232 ml (18.552 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und auf 0°C gekühlt. Anschliessend wurde eine Lösung von 3.693 g (17.125 mmol) tert-Butyl-(chlorsulfonyl)carbamat (Synthese analog zur Vorschrift in US6313312, Seite 182, Präparation 83) in Dichlormethan (25 ml) langsam zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei 20°C wurde mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde noch dreimal mit Wasser und abschliessend mit gesättigter wässriger. Natriumchloridlösung gewaschen. Es wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach Trocknung am Hochvakuum wurden 5.52 g der Zielverbindung erhalten (58 % d. Th., ca. 80% Reinheit).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.88 min; MS (EIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$.

Beispiel 3A

tert-Butyl-[{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}(methyl)sulfamoyl]methylcarbamat



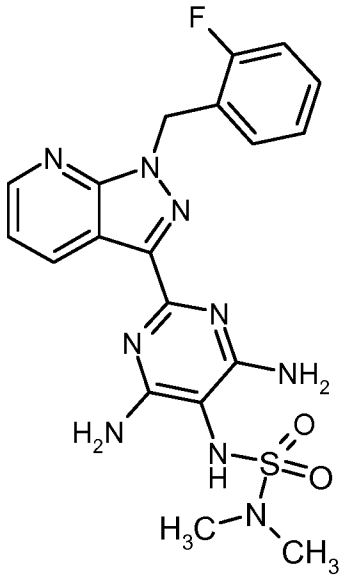
300 mg (0.453 mmol, 80%ige Reinheit) der unter Beispiel 2A beschriebenen Verbindung wurden in DMF (3 ml) vorgelegt und mit 219 mg (1.586 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Dann wurden 85 µl (1.360 mmol) Methyliodid zugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wurde dann mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde noch dreimal mit Wasser und abschliessend mit ges. wässr. Natriumchloridlösung gewaschen. Es wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach Trocknung am Hochvakuum wurden 222 mg der Zielverbindung erhalten (81 % d. Th., ca. 92% Reinheit).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.06 min; MS (EIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

N'-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N,N-dimethylschwefelsäurediamid



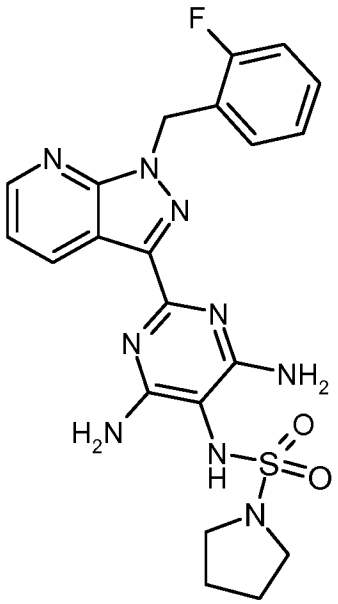
300 mg (0.856 mmol) der unter Beispiel 1A beschriebenen Verbindung wurden in DMF (5 ml) vorgelegt und mit 0.179 ml (1.028 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und anschliessend mit 0.129 ml (1.199 mmol) N,N-Dimethylamidosulfonsäurechlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei 20°C wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 38 mg der Zielverbindung erhalten (9 % d. Th., 96%ige Reinheit).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.81 min; MS (EIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.80 (s, 6H), 5.80 (s, 2H), 6.31 (s br, 4H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (dd, 1 H), 9.05 (dd, 1H).

Beispiel 2

N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}pyrrolidin-1-sulfonamid



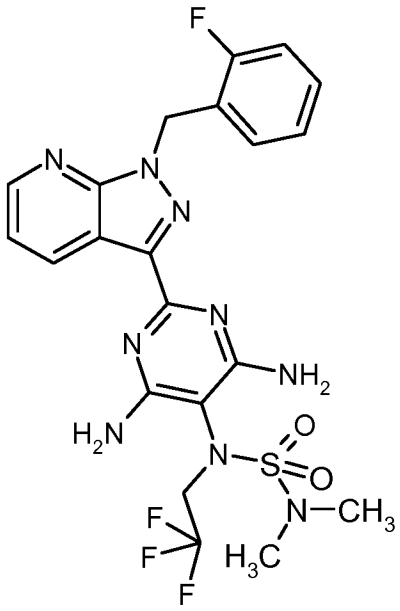
500 mg (1.427 mmol) der unter Beispiel 1A beschriebenen Verbindung wurden analog zur Vorschrift unter Beispiel 1 mit 0.253 ml (1.998 mmol) Pyrrolidin-1-sulfonylchlorid umgesetzt. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient) wurden 232 mg der Zielverbindung erhalten (32 % d. Th., 97%ige Reinheit).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.85 min; MS (EIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.81-1.86 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 4H), 5.79 (s, 2H), 6.28 (s br, 4H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (dd, 1 H), 9.05 (dd, 1H).

Beispiel 3

N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)schwefelsäurediamid



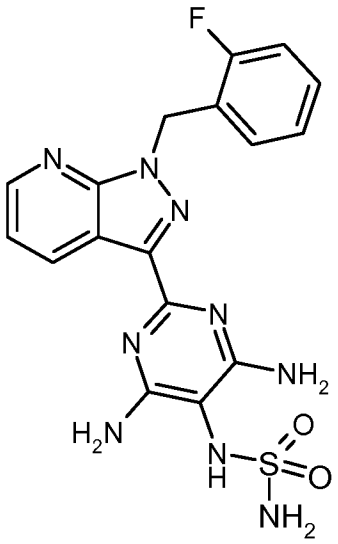
69 mg (0.121 mmol, 80%ige Reinheit) der unter Beispiel 1 beschriebenen Verbindung wurden als Suspension in wenig THF vorgelegt und dann mit DMF (0.5 ml) versetzt und auf 0°C gekühlt. Danach wurden 5.3 mg (0.133 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) zugegeben und es wurde für 30 min bei 0°C belassen. Dann wurden 37.3 mg (0.133 mmol) 2,2,2-Trifluorethyltrichlormethansulfonat zugegeben und es wurde 3 Tage bei RT gerührt. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient) wurden 44 mg der Zielverbindung erhalten (68 % d. Th.,).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.01 min; MS (EIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.85 (s, 6H), 4.16 (q, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.45 (s br, 4H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.62 (dd, 1 H), 9.08 (dd, 1H).

Beispiel 4

N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}schwefelsäurediamid



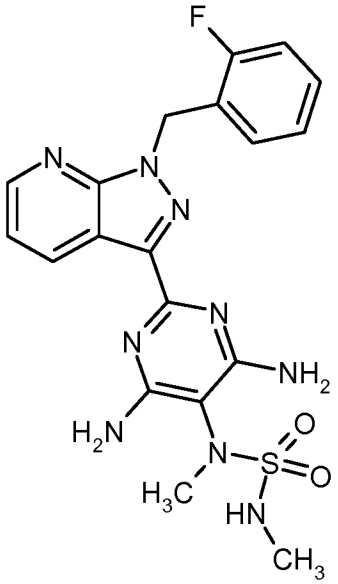
200 mg (0.378 mmol) Beispiel 2A wurden für 2h mit Dichlormethan (5 ml) und Trifluoressigsäure (0.5 ml) behandelt. Nach Einengen wurde der Ansatz mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 82 mg der Zielverbindung erhalten (50 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.71 min; MS (EIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5.80 (s, 2H), 6.30 (s br, 4H), 6.93 (s, 2H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.61 (dd, 1 H), 9.04 (dd, 1H).

Beispiel 5

N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N,N'-dimethylschwefelsäurediamid



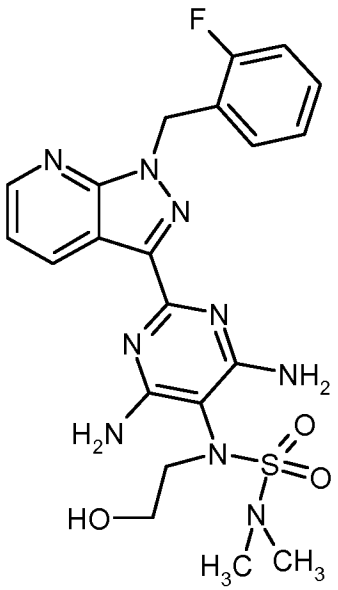
220 mg (0.395 mmol) Beispiel 3A wurden über Nacht mit Dichlormethan (5 ml) und Trifluoressigsäure (0.5 ml) behandelt. Nach Einengen wurde der Ansatz mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 76 mg der Zielverbindung erhalten (42 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.81 min; MS (EIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.66 (d, 3H), 2.96 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.34 (s br, 4H), 6.93 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 8.61 (dd, 1 H), 9.05 (dd, 1H).

Beispiel 6

N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(2-hydroxyethyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid



17.2 mg (0.1 mmol) 2-Iodethanol wurden in einem well einer 96er deep well Multititerplatte vorgelegt und mit einer Lösung von 45,7 mg (0.1 mmol) N'-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N,N-dimethylschwefelsäurediamid in 0.6 ml DMF versetzt. Zu diesem Gemisch wurden 65.2 mg (0.2 mmol) Cäsiumcarbonat gegeben. Die Multititerplatte wurde abgedeckt und bei 80 °C 2 Tage geschüttelt. Dann wurde abfiltriert und das Filtrat direkt via präparativer LC-MS gereinigt:

Instrument MS: Waters ZQ 2000; Instrument HPLC: Agilent 1100, 2-Säulen-Schaltung, Autosampler: HTC PAL; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser +

0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A - 0.2 min 95%A - 1.8 min 25%A - 1.9 min 10%A - 2.0 min 5%A - 3.2 min 5%A - 3.21 min 100%A - 3.35 min 100%A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

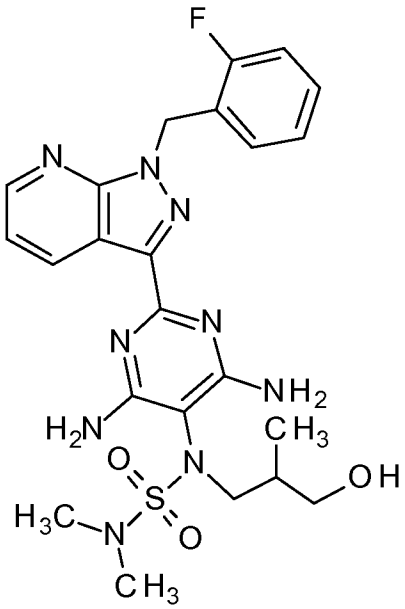
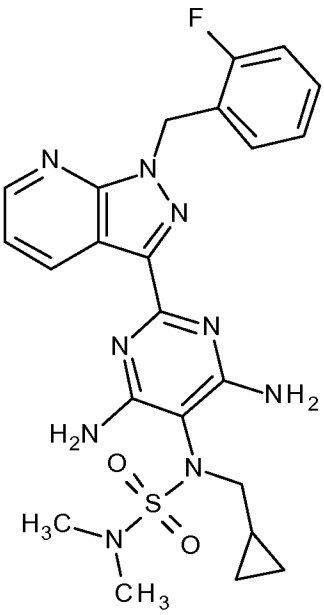
Die produkthaltigen Fraktionen wurden mittels Zentrifugaltrockner im Vakuum eingeengt. Der Rückstand der einzelnen Fraktionen wurde in je 0.6 ml DMSO gelöst und vereint. Anschließend wurde im Zentrifugaltrockner das Lösemittel vollständig abgedampft. Es wurden 19.9 mg (40% d. Th.) Zielprodukt erhalten.

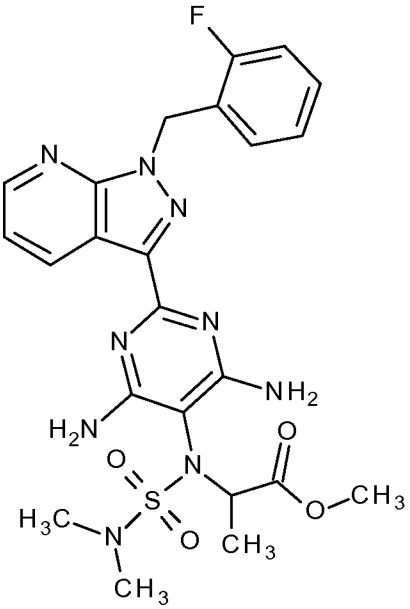
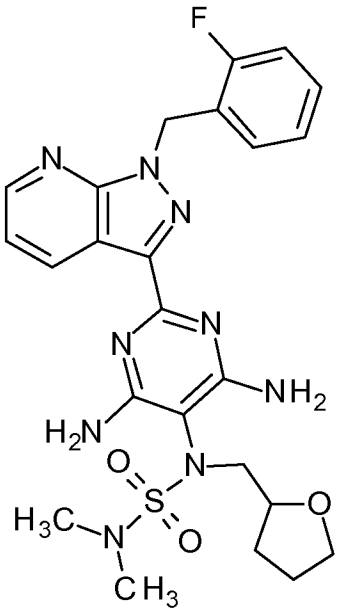
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.48 min; MS (ESIpos): m/z = 502 $(M+H)^+$,

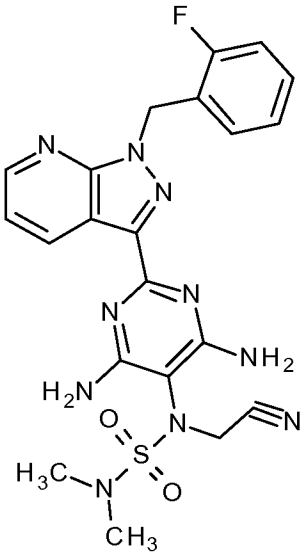
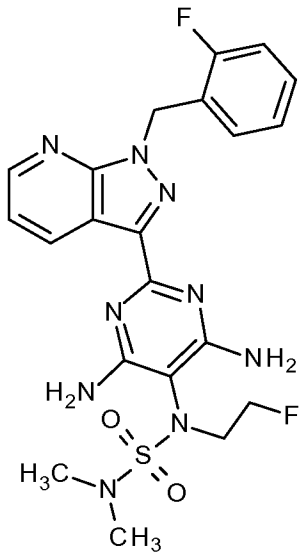
Reinheit : 100%

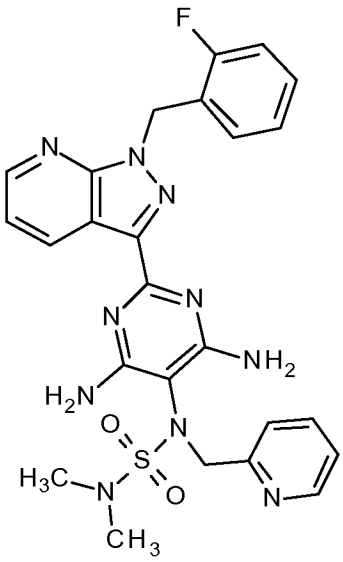
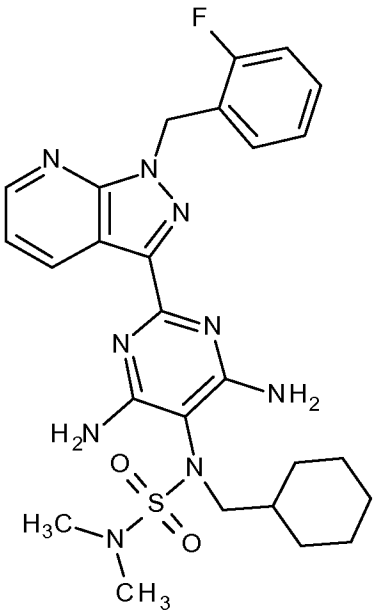
In Analogie zu Beispiel 6 wurden die in Tabelle 1aufgeführten Verbindungen hergestellt.

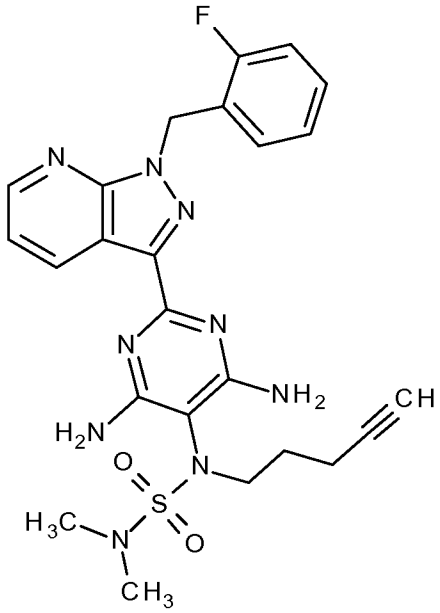
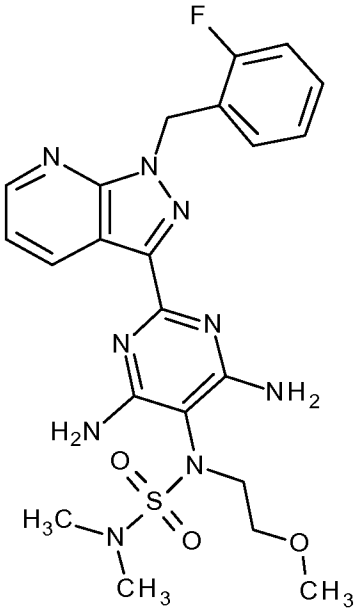
Tabelle 1:

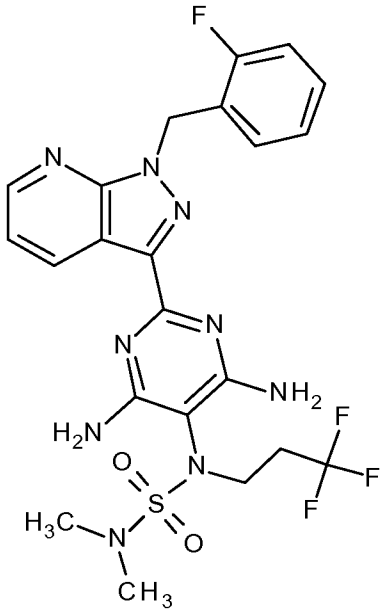
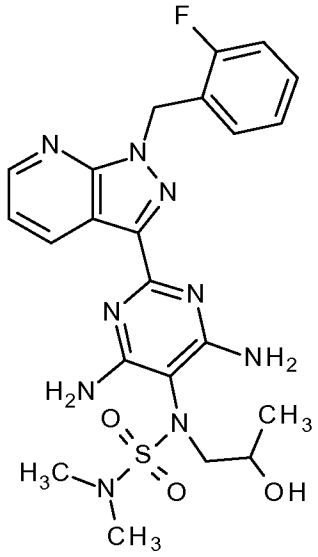
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
7	 *Rac*-N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(3-hydroxy-2-methylpropyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid (Racemat)	9.3 mg, 18% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.55 min MS (ESIpos): m/z = 530 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
8	 N-(Cyclopropylmethyl)-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	22.6 mg 43% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.68 min MS (ESIpos): m/z = 512 $(M+H)^+$ Reinheit: 96%

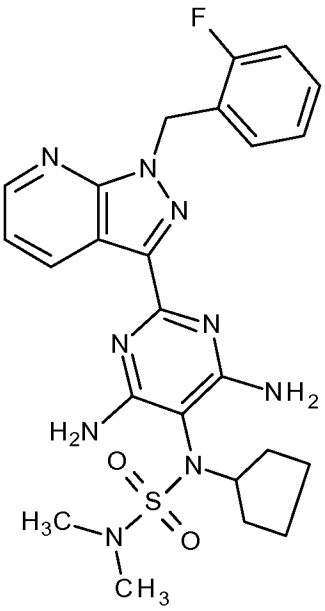
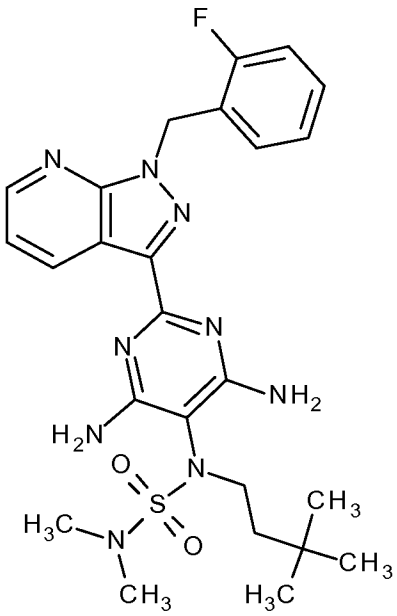
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
9	 *Rac*-Methyl N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(dimethylsulfamoyl)alaninat (Racemat)	2.3 mg 4% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.67 min MS (ESIpos): m/z = 544 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
10	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)schwefelsäurediamid	4.1 mg 8% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.67 min MS (ESIpos): m/z = 542 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

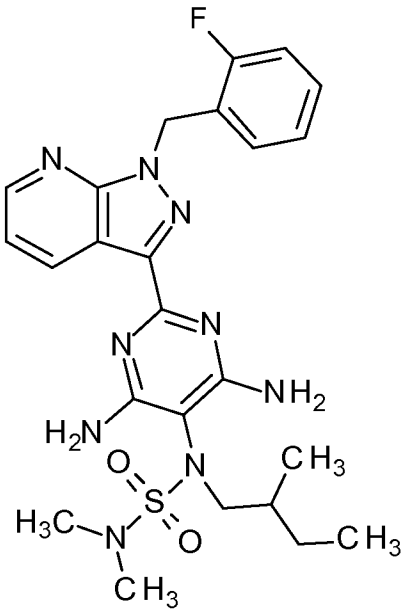
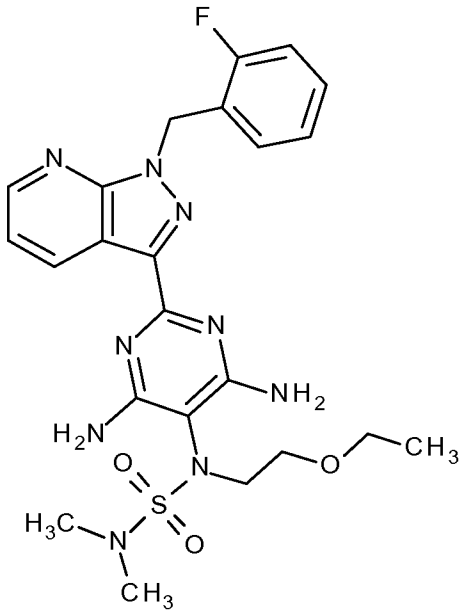
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
11	 N-(Cyanomethyl)-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	22.6 mg 46% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.68 min MS (ESIpos): m/z = 497 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
12	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(2-fluorethyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	6.7 mg 13% d.Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.62 min MS (ESIpos): m/z = 504 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

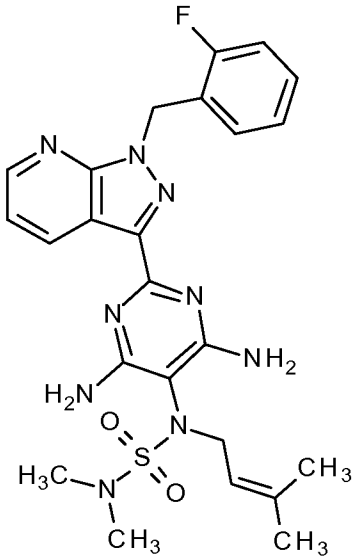
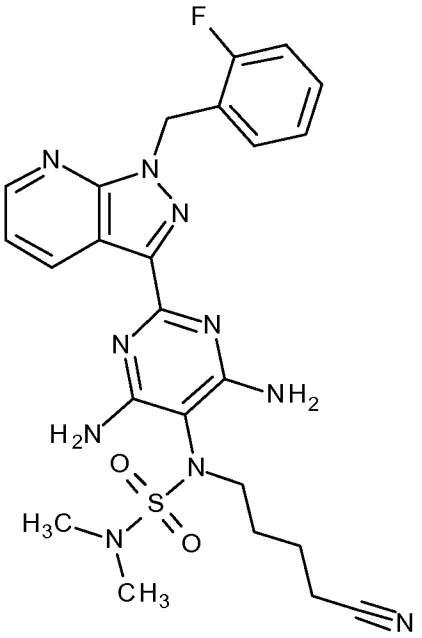
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
13	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(pyridin-2-ylmethyl)schwefelsäurediamid	15.2 mg 28% d.Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.63 min MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
14	 N-(Cyclohexylmethyl)-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	4.9 mg 9% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.98 min MS (ESIpos): m/z = 554 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

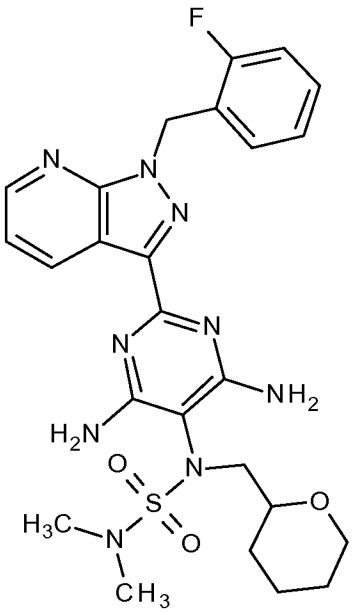
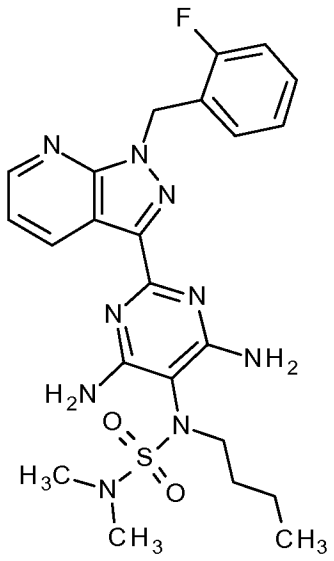
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
15	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-pent-4-yn-1-ylschwefelsäurediamid	30.2 mg 58% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.73 min MS (ESIpos): m/z = 524 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
16	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(2-methoxyethyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	24.9 mg 44% d.Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.60 min MS (ESIpos): m/z = 516 $(M+H)^+$ Reinheit: 91%

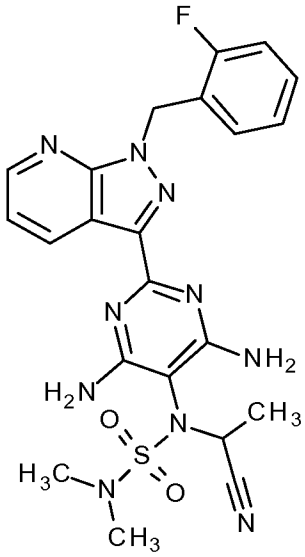
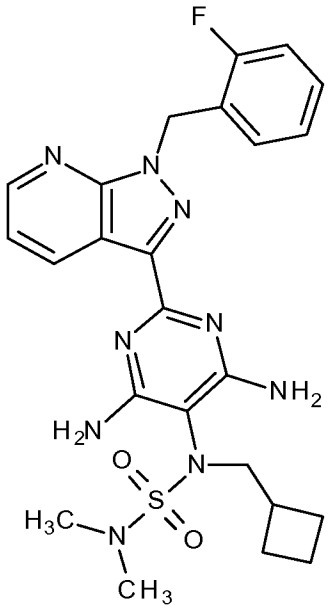
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
17	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(3,3,3-trifluorpropyl)schwefelsäurediamid	6.0 mg 10% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.82 min MS (ESIpos): m/z = 554 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
18	 *Rac*-N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(2-hydroxypropyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid (Racemat)	2.1 mg 4% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.51 min MS (ESIpos): m/z = 516 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

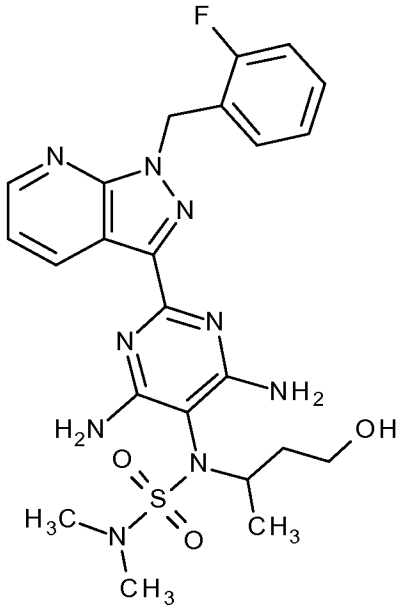
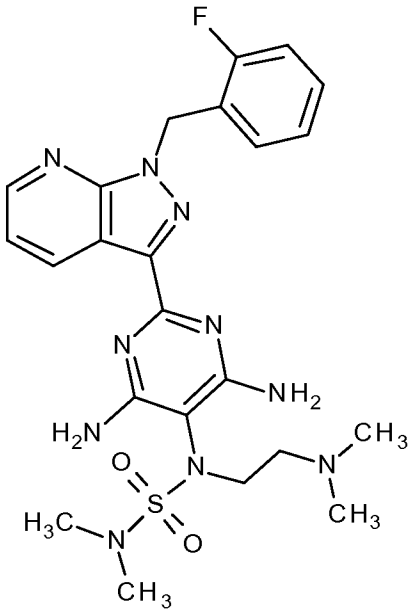
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
19	 N-Cyclopentyl-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	0.7 mg 1% d. Th.	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.76 min MS (ESIpos): m/z = 526 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
20	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(3,3-dimethylbutyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	9.7 mg 16% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.90 min MS (ESIpos): m/z = 542 $(M+H)^+$ Reinheit: 90%

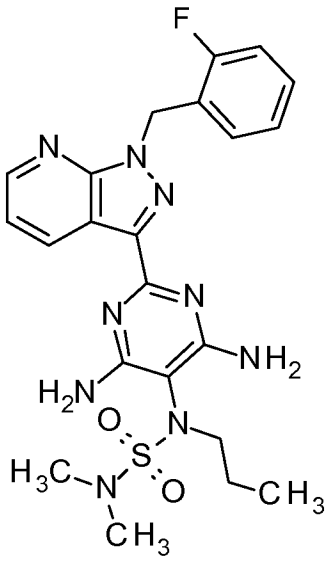
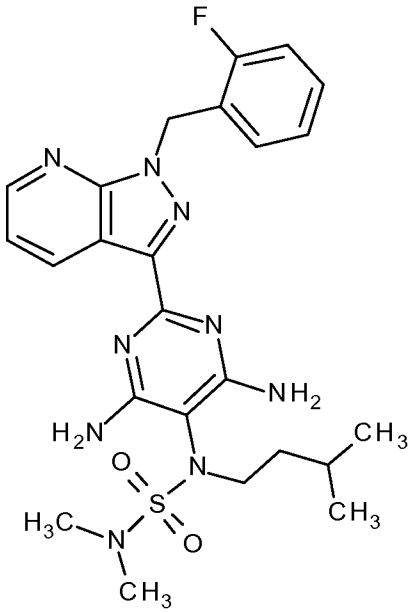
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
21	 *Rac*-N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(2-methylbutyl)schwefelsäurediamid (Racemat)	24 mg 45% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.89 min MS (ESIpos): m/z = 528 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
22	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(2-ethoxyethyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	15.6 mg 29% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.68 min MS (ESIpos): m/z = 530 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

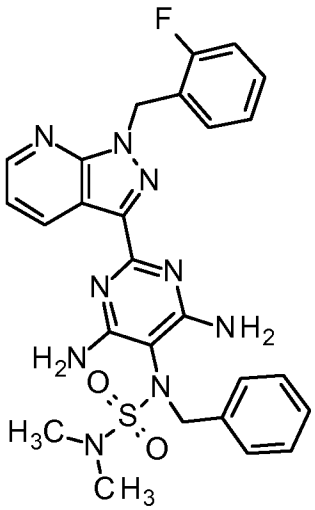
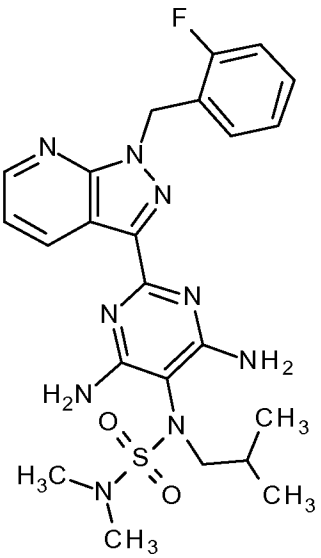
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
23	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)schwefelsäurediamid	24.5 mg 40% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.76 min MS (ESIpos): m/z = 526 $(M+H)^+$ Reinheit: 80%
24	 N-(4-Cyanobutyl)-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	28.0 mg 52% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.63 min MS (ESIpos): m/z = 539 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

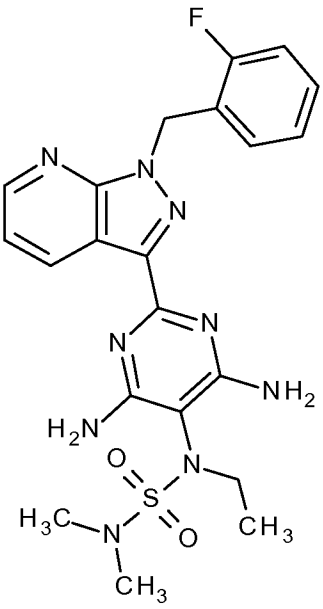
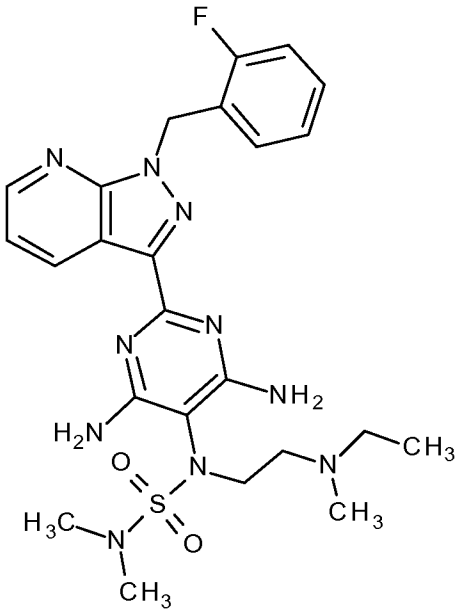
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
25	 *Rac*-N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)schwefelsäurediamid (Racemat)	3.3 mg 6% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.75 min MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
26	 N-Butyl-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	23.6 mg 45% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.78 min MS (ESIpos): m/z = 514 $(M+H)^+$ Reinheit: 97%

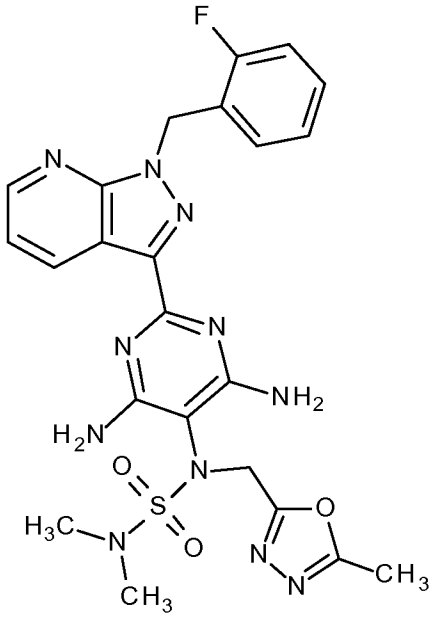
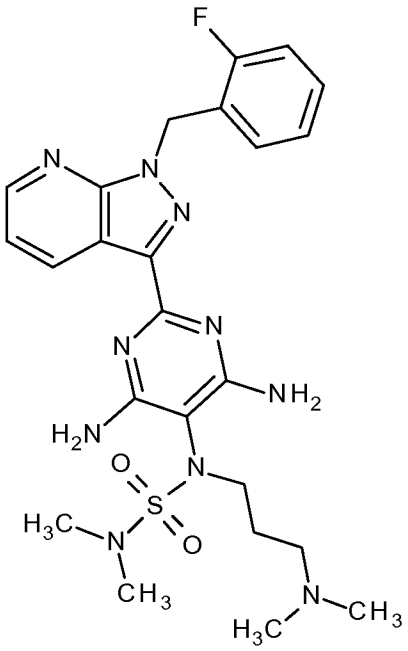
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
27	 *Rac*-N-(1-Cyanoethyl)-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid (Racemat)	22.1 mg 43% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.74 min MS (ESIpos): m/z = 511 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
28	 N-(Cyclobutylmethyl)-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	6.6 mg 13% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.81 min MS (ESIpos): m/z = 526 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

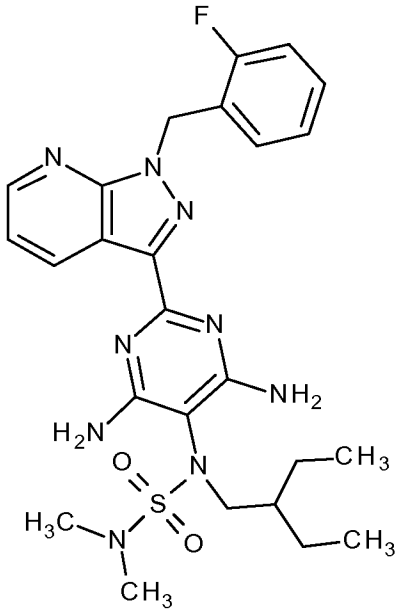
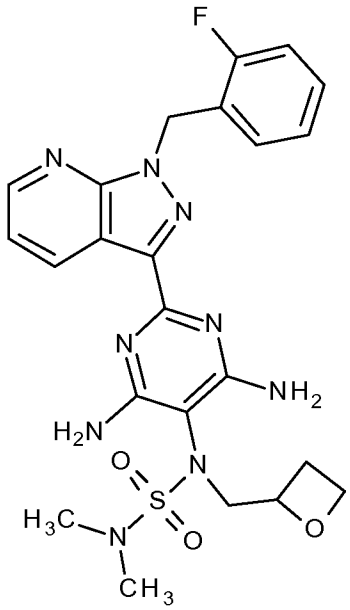
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
29	 *Rac*-N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(4-hydroxybutan-2-yl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid (Racemat)	13.8 mg 26% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.53 min MS (ESIpos): m/z = 530 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
30	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	6.2 mg 12% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.30 min MS (ESIpos): m/z = 529 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

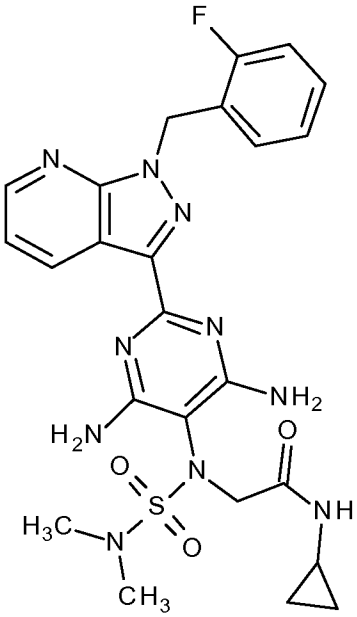
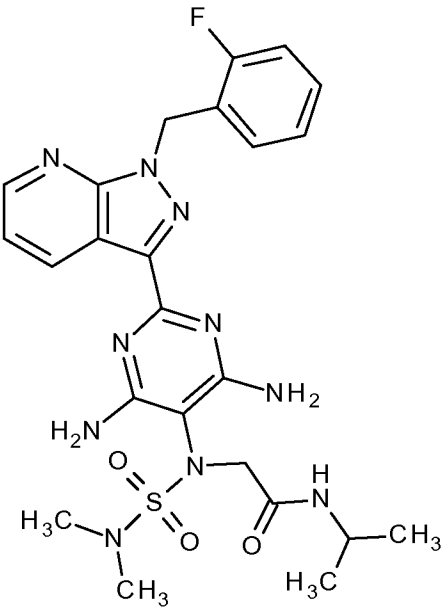
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
31	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-propylschwefelsäurediamid	4.8 mg 10% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.69 min MS (ESIpos): m/z = 500 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
32	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(3-methylbutyl)schwefelsäurediamid	15.4 mg 29% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1. 85 min MS (ESIpos): m/z = 528 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

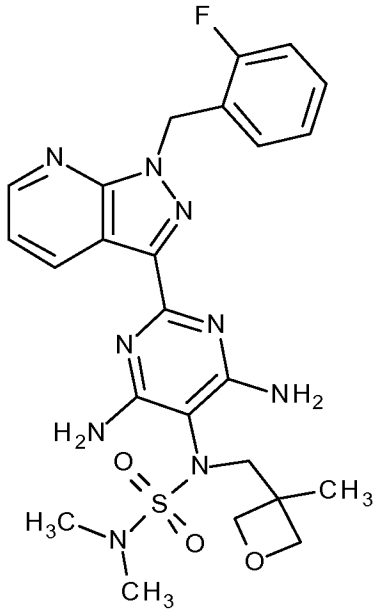
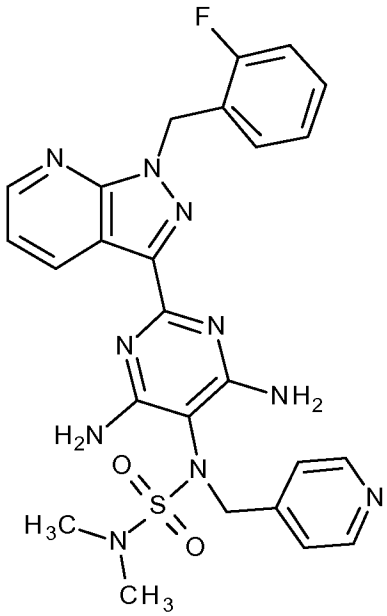
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
33	 N-Benzyl-N-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	15.7 mg 25% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.78 min MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$ Reinheit: 87%
34	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(2-methylpropyl)schwefelsäurediamid	8.6 mg 17% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.80 min MS (ESIpos): m/z = 514 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

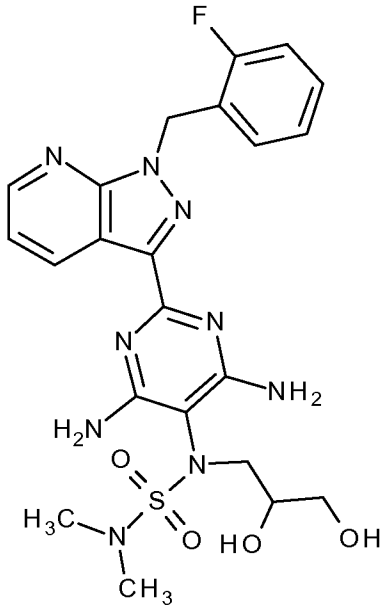
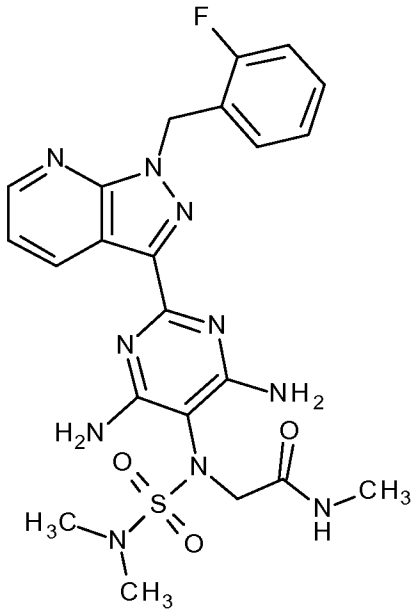
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
35	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-ethyl-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	1.1 mg 2% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.61 min MS (ESIpos): m/z = 486 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
36	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-{2-[ethyl(methyl)amino]ethyl}-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	1.1 mg 2% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.32 min MS (ESIpos): m/z = 543 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
37	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]schwefelsäurediamid	8.5 mg 15% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1. 58 min MS (ESIpos): m/z = 554 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
38	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-[3-(dimethylamino)propyl]-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	1.6 mg 3% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.30 min MS (ESIpos): m/z = 543 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
39	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(2-ethylbutyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	3.0 mg 5% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.96 min MS (ESIpos): m/z = 542 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
40	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(oxetan-2-ylmethyl)schwefelsäurediamid	4.5 mg 9% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.58 min MS (ESIpos): m/z = 528 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

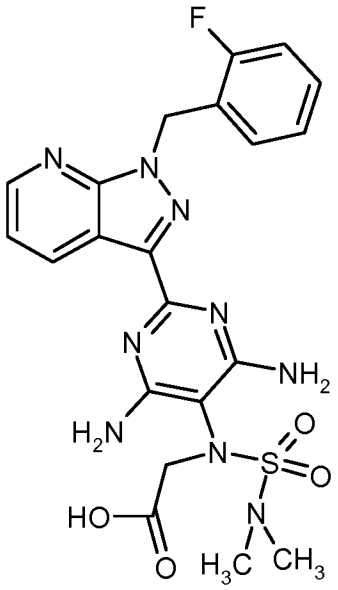
Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
41	 N-Cyclopropyl-N^2-{4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N^2-(dimethylsulfamoyl)glycinamid	47.4 mg 86% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.54 min MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
42	 N^2-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N^2-(dimethylsulfamoyl)-N-isopropylglycinamid	13.7 mg 25% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.58 min MS (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
43	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]schwefelsäurediamid	31.3 mg 58% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.65 min MS (ESIpos): m/z = 542 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%
44	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N',N'-dimethyl-N-(pyridin-4-ylmethyl)schwefelsäurediamid	3.2 mg 6% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.40 min MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

Bsp.-Nr.	Struktur Name	Ausbeute	Analytische Daten
45	 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N',N'-dimethylschwefelsäurediamid	17.6 mg 29% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.43 min R_t = 1.46 min MS (ESIpos): m/z = 532 $(M+H)^+$ Reinheit: 89%
46	 N^2-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N^2-(dimethylsulfamoyl)-N-methylglycinamid	10.6 mg 20% d. Th	LC/MS (Methode 2): R_t = 1.48 min MS (ESIpos): m/z = 529 $(M+H)^+$ Reinheit: 100%

Beispiel 47

N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N-(dimethylsulfamoyl)glycin



15.3 mg (0.1 mmol) Methylbromacetat wurden in einem well einer 96er deep well Multititerplatte vorgelegt und mit einer Lösung von 45,7 mg (0.1 mmol) N'-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}-N,N-dimethylschwefelsäurediamid in 0.6 ml DMF versetzt. Zu diesem Gemisch wurden 65.2 mg (0.2 mmol) Cäsiumcarbonat gegeben. Die Multititerplatte wurde abgedeckt und bei 80 °C 2 Tage geschüttelt. Dann wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom DMF befreit. Der Rückstand wurde mit 300 µl Dioxan und 300 µl 2N Natronlauge versetzt und über Nacht bei RT geschüttelt. Dann wurde das Dioxan im Vakuum abgedampft und der Rückstand in 600 µl DMF gelöst und direkt via präparativer LC-MS gereinigt: Instrument MS: Waters, Instrument HPLC: Waters (Säule Phenomenex Luna 5µ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21.2 mm, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril (ULC) + 0.05% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 95%A – 0.15 min 95%A – 8.0 min 5%A – 9.0 min 5%A; Fluss: 40 ml/min; UV-Detektion: DAD; 210 – 400 nm).

Die produkthaltigen Fraktionen wurden mittels Zentrifugaltrockner im Vakuum eingeengt. Der Rückstand der einzelnen Fraktionen wurde in je 0.6 ml DMSO gelöst und vereint. Anschließend wurde im Zentrifugaltrockner das Lösemittel vollständig abgedampft. Es wurden 0.8 mg (1% d. Th.) Zielprodukt erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 516 $(M+H)^+$,

Reinheit : 100%

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

B-1. Gefäßrelaxierende Wirkung *in vitro*

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1.5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, Carbogen-begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung gebracht (jeweils mM): Natriumchlorid: 119; Kaliumchlorid: 4.8; Calciumchlorid-Dihydrat: 1; Magnesiumsulfat-Heptahydrat: 1.4; Kaliumdihydrogenphosphat: 1.2; Natriumhydrogencarbonat: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC_{50}-Wert). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0.1%.

Repräsentative IC_{50}-Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 2) wiedergegeben:

Tabelle 2

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
1	373
2	212
3	108
4	6070
5	280

B-2. Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzelllinie

Die zelluläre Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird an einer rekombinanten Guanylatcyclase-Reporterzelllinie, wie in F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005) beschrieben, bestimmt.

Repräsentative Werte (MEC = minimal effektive Konzentration) für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 3) wiedergegeben:

Tabelle 3

Beispiel Nr.	MEC [µM]
1	0.3
2	0.1
3	0.3
4	10
5	0.3
6	<1
7	<1
8	<1
9	<1
10	<1
11	<1
12	<1
13	<1

Beispiel Nr.	MEC [µM]
14	<1
15	<1
16	<1
17	<1
18	<1
19	<1
20	<1
21	<1
22	<1
23	<1
24	<1
25	<1
26	<1

Beispiel Nr.	MEC [µM]
27	<1
28	<1
29	<1
30	<1
31	<1
32	<1
33	<1
34	<1
35	<1
36	1
37	1

Beispiel Nr.	MEC [µM]
38	1
39	1
40	1
41	1
42	1
43	1
44	1
45	1
46	1
47	1

B-3. Radiotelemetrische Blutdruckmessung an wachen, spontan hypertensiven Ratten

Für die im Folgenden beschriebene Blutdruckmessung an wachen Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA eingesetzt.

Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten:

Implantierbare Sender (Physiotel® Telemetrietransmitter)

Empfänger (Physiotel® Receiver), die über einen Multiplexer (DSI Data Exchange Matrix) mit einem

Datenakquisitionscomputer

verbunden sind.

Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck Herzfrequenz und Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

Tiermaterial

Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen spontan hypertensiven Ratten (SHR Okamoto) mit einem Körpergewicht von >200 g durchgeführt. SHR/NCrl von Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 wurden aus männlichen Wistar Kyoto Ratten mit stark erhöhtem Blutdruck und weiblichen mit leicht erhöhtem Blutdruck gekreuzt und in der F13 an die U.S. National Institutes of Health abgegeben.

Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon - Käfigen Typ 3 gehalten. Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser.

Der Tag – Nacht – Rhythmus im Versuchslabor wird per Raumbeleuchtung um 6:00 Uhr morgens und um 19:00 Uhr abends gewechselt.

Senderimplantation

Die eingesetzten Telemetriesender TA11 PA – C40 werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Die so instrumentierten Tiere sind nach Abheilen der Wunde und Einwachsen des Implantats wiederholt einsetzbar.

Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Pentobabital (Nembutal, Sanofi: 50mg/kg i.p.) narkotisiert und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der Linea alba wird der flüssigkeitsgefüllte Meßkatheter des Systems oberhalb der Bifurcation nach cranial in die Aorta descendens eingesetzt und mit Gewebekleber (VetBonD TM, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der Bauchwandmuskulatur fixiert und die Wunde wird schichtweise verschlossen.

Postoperativ wird zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum verabreicht (Tardomyocel COMP Bayer 1ml/kg s.c.)

Substanzen und Lösungen

Wenn nicht anders beschrieben werden die zu untersuchenden Substanzen jeweils einer Gruppe von Tieren (n = 6) per Schlundsonde oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen von 5 ml/kg Körpergewicht werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst oder in 0.5%-iger Tylose suspendiert.

Eine Lösungsmittel- behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Versuchsablauf

Die vorhandene Telemetrie – Meßeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert. Jeder Versuch wird unter einer Versuchsnummer registiert (VJahr Monat Tag).

Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (1010 Receiver, DSI).

Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar. Sie werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Die Ablage der Daten erfolgt jeweils in einem hierfür eröffneten Ordner der die Versuchsnummer trägt.

Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen:

Systolischer Blutdruck (SBP)

Diastolischer Blutdruck (DBP)

Arterieller Mitteldruck (MAP)

Herzfrequenz (HR)

Aktivität (ACT).

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) korrigiert und in Einzeldaten abgelegt. Weitere technische Details sind der umfangreichen Dokumentation der Herstellerfirma (DSI) zu entnehmen.

Wenn nicht anders beschrieben erfolgt die Verabreichung der Prüfsubstanzen am Versuchstag um 9.00 Uhr. Im Anschluss an die Applikation werden die oben beschriebenen Parameter 24 Stunden gemessen.

Auswertung

Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS) sortiert. Als Leerwert werden hier 2 Stunden vor Applikation angenommen, so dass der selektierte Datensatz den Zeitraum von 7:00 Uhr am Versuchstag bis 9:00 Uhr am Folgetag umfasst.

Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten Average) und als Textdatei auf einen Datenträger übertragen. Die so vorsortierten und komprimierten Messwerte werden in Excel-Vorlagen übertragen und tabellarisch dargestellt. Die Ablage der erhobenen Daten erfolgt pro Versuchstag in einem eigenen Ordner, der die Versuchsnummer trägt. Ergebnisse und Versuchsprotokolle werden in Papierform nach Nummern sortiert in Ordnern abgelegt.

Literatur

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β-adrenergic signaling. Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. Int Rev Exp Pathol 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

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

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, 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 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, 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 erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

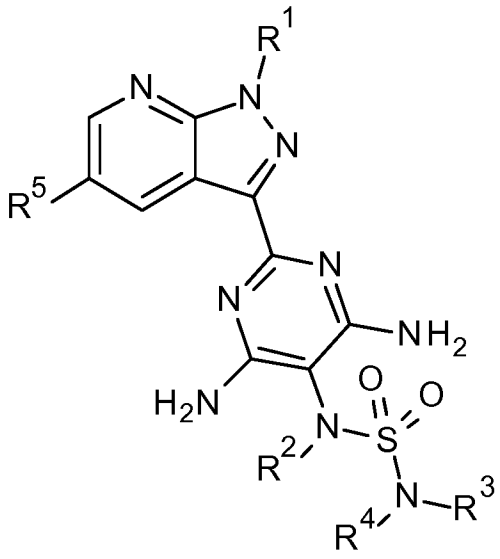
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



(I),

in welcher

R^1 für (C_1-C_6)-Alkyl oder Benzyl steht,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit einem Substituenten Trifluormethyl substituiert ist,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und

wobei Benzyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_8)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_8)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyano, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_4)-Alkinyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl-(C_1-C_4)-alkylamino, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, Di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkylaminocarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonylamino, Aminosulfonyl, Mono-(C_1-C_4)-

alkylaminosulfonyl, Di-(C_1-C_4)-alkylaminosulfonyl, Phenyl, 5-oder 6-gliedriges Heteroaryl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, (C_1-C_6)-Alkyl, Amino und Hydroxy substituiert sein kann,

und

worin 5-oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Amino und Hydroxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

oder

R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus mit (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

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

R^1 für 2-Fluorbenzyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_8)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_8)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyano, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Ethinyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, Di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkylaminocarbonyl, Phenyl, 5-oder 6-gliedriges Heteroaryl und 4- bis 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, (C_1-C_6)-Alkyl, Amino und Hydroxy substituiert sein kann,

worin 4- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl, Fluor, Amino, Hydroxy, Oxo und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

und

worin 5-oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Amino und Hydroxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

oder

R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus,

worin 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus mit (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R^1 für 2-Fluorbenzyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 Substituenten Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Ethyl(methyl)amino, Mono-(C_1-C_4)-alkyl-aminocarbonyl, Cyclopropylaminocarbonyl, Phenyl, Pyridyl, 1H-1,2,4-Triazol-3-yl oder 4- bis 6-gliedriges Oxa-Heterocyclyl substituiert sein kann,

worin 4- bis 6-gliedriges Oxa-Heterocyclyl mit Methly substituiert sein kann,

und

worin 1H-1,2,4-Triazol-3-yl mit Methly substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

worin Methyl mit Trifluormethyl substituiert sein kann,

oder

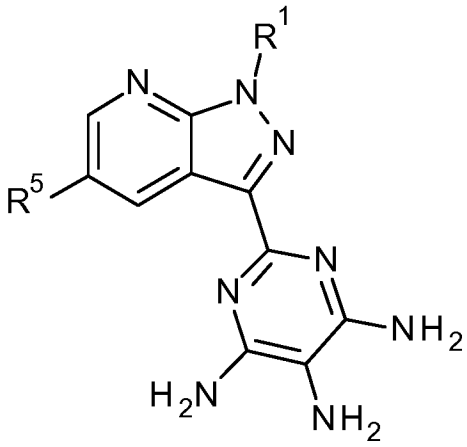
R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-1-yl-Ring,

R^5 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

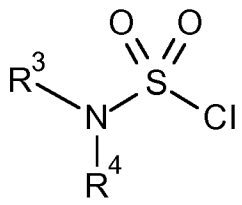
[A] eine Verbindung der Formel (II)



(II),

in welcher R^1 und R^5 jeweils die jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

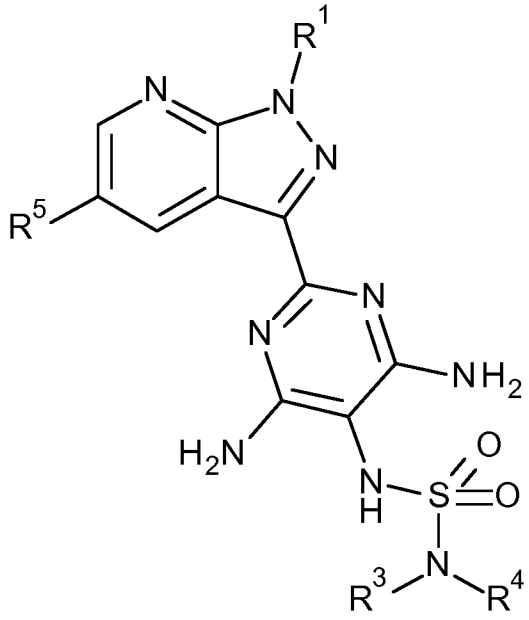
in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (III)



(III),

in welcher R^3 und R^4 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

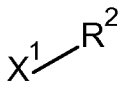
zu einer Verbindung der Formel (IV)



(IV),

in welcher R^1, R^3, R^4 und R^5 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und diese anschliessend in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Anwesehenheit einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (V)



(V),

in welcher R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen hat und

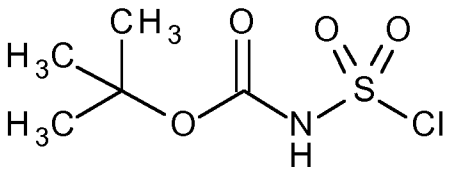
X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Mesylat, Tosylat oder Halogen, insbesondere Brom oder Iod, steht,

umsetzt,

oder

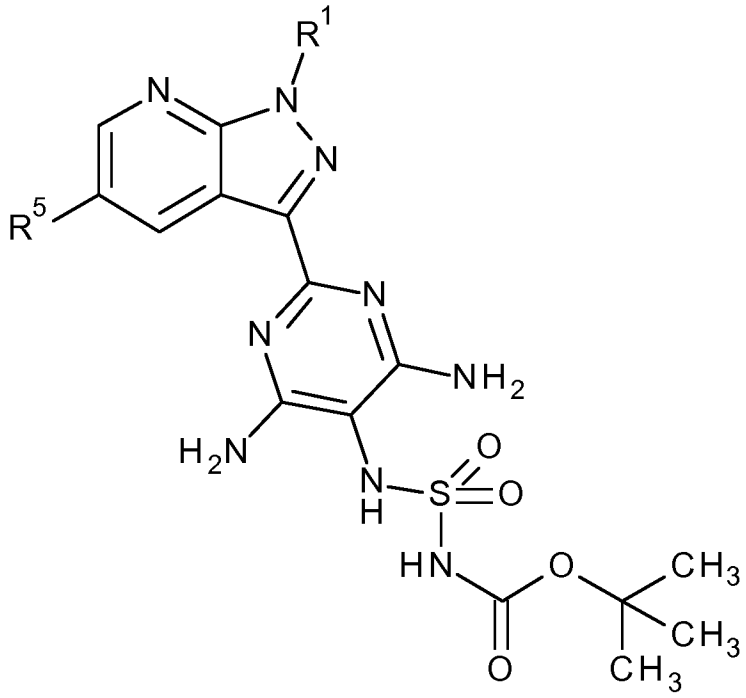
[B] eine Verbindung der Formel (II)

in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VI)



(VI),

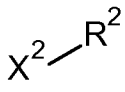
zu einer Verbindung der Formel (VII)



(VII),

in welcher R^1 und R^5 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und diese anschliessend in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Anwesehenheit einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VIII)

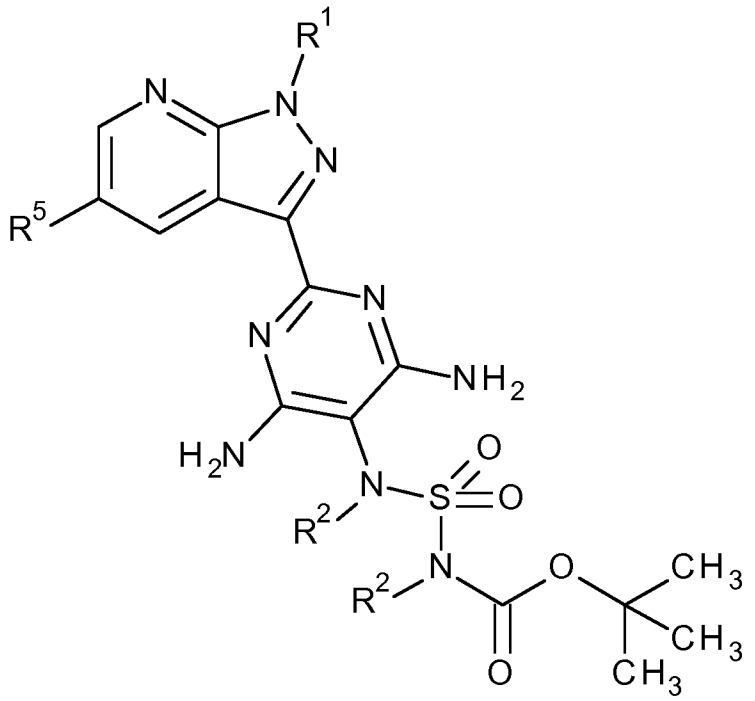


(VIII),

in welcher R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen hat und

X^2 für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Mesylat, Tosylat oder Halogen, insbesondere Brom oder Iod, steht,

zu einer Verbindung der Formel (IX)



(IX),

in welcher R^1, R^2 und R^5 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend die Schutzgruppe unter dem Fachmann bekannten Bedingungen abspaltet,

und

gegebenenfalls die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

6. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus organischen Nitraten, NO-Donatoren, cGMP-PDE-Inhibitoren, antithrombotisch wirkenden Mitteln, den Blutdruck senkenden Mitteln sowie den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln.

9. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8 zur Behandlung und/oder Prophylaxe Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 7 bis 9 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/050304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61P9/00 A61K31/437
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/078900 A2 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; SCHIROK HARTMUT [DE]; GRIEBENOW NILS [D) 15 July 2010 (2010-07-15)	1-10
Y	claim 1	1-10

Y	WO 2012/010576 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; FOLLMANN MARKUS [DE]; STASCH JOHANNES-PETER [DE]) 26 January 2012 (2012-01-26) Beispiele; claim 1	1-10

Y	WO 2012/010578 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; FOLLMANN MARKUS [DE]; STASCH JOHANNES-PETER [DE]) 26 January 2012 (2012-01-26) claim 1	1-10

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
25 January 2017	02/02/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baston, Eckhard

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/050304

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/147809 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; FOLLMANN MARKUS [DE]; STASCH JOHANNES-PETER [DE]) 1 December 2011 (2011-12-01) claim 1 -----	1-10

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2017/050304

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010078900 A2	15-07-2010	CA 2747305 A1	15-07-2010
		DE 102008063992 A1	02-09-2010
		EP 2379071 A2	26-10-2011
		ES 2414808 T3	22-07-2013
		JP 5791110 B2	07-10-2015
		JP 2012512207 A	31-05-2012
		US 2011245273 A1	06-10-2011
		WO 2010078900 A2	15-07-2010
WO 2012010576 A1	26-01-2012	DE 102010031666 A1	26-01-2012
		WO 2012010576 A1	26-01-2012
WO 2012010578 A1	26-01-2012	DE 102010031667 A1	26-01-2012
		WO 2012010578 A1	26-01-2012
WO 2011147809 A1	01-12-2011	AR 081628 A1	10-10-2012
		AU 2011257335 A1	20-12-2012
		CA 2800697 A1	01-12-2011
		CL 2012003226 A1	26-07-2013
		CN 102939289 A	20-02-2013
		CO 6640226 A2	22-03-2013
		CR 20120596 A	22-04-2013
		CU 20120161 A7	26-02-2013
		DE 102010021637 A1	01-12-2011
		DK 2576547 T3	25-04-2016
		DO P2012000299 A	31-03-2013
		EA 201291336 A1	30-04-2013
		EC SP12012310 A	28-12-2012
		EP 2576547 A1	10-04-2013
		ES 2567795 T3	26-04-2016
		GT 201200313 A	31-01-2014
		HR P20160370 T1	06-05-2016
		JP 5896991 B2	30-03-2016
		JP 2013530150 A	25-07-2013
		KR 20130116000 A	22-10-2013
		MA 34248 B1	02-05-2013
		NZ 603800 A	31-10-2014
		PE 04022013 A1	13-04-2013
		SG 185460 A1	28-12-2012
		SI 2576547 T1	31-05-2016
		TW 201210592 A	16-03-2012
		UA 109660 C2	25-09-2015
		US 2012022084 A1	26-01-2012
		US 2013237551 A1	12-09-2013
		US 2015080414 A1	19-03-2015
		US 2016129004 A1	12-05-2016
		UY 33396 A	30-12-2011
		WO 2011147809 A1	01-12-2011

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2017/050304

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D471/04 A61P9/00 A61K31/437
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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2010/078900 A2 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; SCHIROK HARTMUT [DE]; GRIEBENOW NILS [D) 15. Juli 2010 (2010-07-15)	1-10
Y	Anspruch 1	1-10

Y	WO 2012/010576 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; FOLLMANN MARKUS [DE]; STASCH JOHANNES-PETER [DE]) 26. Januar 2012 (2012-01-26) Beispiele; Anspruch 1	1-10

Y	WO 2012/010578 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; FOLLMANN MARKUS [DE]; STASCH JOHANNES-PETER [DE]) 26. Januar 2012 (2012-01-26) Anspruch 1	1-10

	-/--	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. Januar 2017	02/02/2017

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

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2017/050304

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2011/147809 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; FOLLMANN MARKUS [DE]; STASCH JOHANNES-PETER [DE]) 1. Dezember 2011 (2011-12-01) Anspruch 1 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2017/050304

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2010078900 A2	15-07-2010	CA 2747305 A1	15-07-2010
		DE 102008063992 A1	02-09-2010
		EP 2379071 A2	26-10-2011
		ES 2414808 T3	22-07-2013
		JP 5791110 B2	07-10-2015
		JP 2012512207 A	31-05-2012
		US 2011245273 A1	06-10-2011
		WO 2010078900 A2	15-07-2010
WO 2012010576 A1	26-01-2012	DE 102010031666 A1	26-01-2012
		WO 2012010576 A1	26-01-2012
WO 2012010578 A1	26-01-2012	DE 102010031667 A1	26-01-2012
		WO 2012010578 A1	26-01-2012
WO 2011147809 A1	01-12-2011	AR 081628 A1	10-10-2012
		AU 2011257335 A1	20-12-2012
		CA 2800697 A1	01-12-2011
		CL 2012003226 A1	26-07-2013
		CN 102939289 A	20-02-2013
		CO 6640226 A2	22-03-2013
		CR 20120596 A	22-04-2013
		CU 20120161 A7	26-02-2013
		DE 102010021637 A1	01-12-2011
		DK 2576547 T3	25-04-2016
		DO P2012000299 A	31-03-2013
		EA 201291336 A1	30-04-2013
		EC SP12012310 A	28-12-2012
		EP 2576547 A1	10-04-2013
		ES 2567795 T3	26-04-2016
		GT 201200313 A	31-01-2014
		HR P20160370 T1	06-05-2016
		JP 5896991 B2	30-03-2016
		JP 2013530150 A	25-07-2013
		KR 20130116000 A	22-10-2013
		MA 34248 B1	02-05-2013
		NZ 603800 A	31-10-2014
		PE 04022013 A1	13-04-2013
		SG 185460 A1	28-12-2012
		SI 2576547 T1	31-05-2016
		TW 201210592 A	16-03-2012
		UA 109660 C2	25-09-2015
		US 2012022084 A1	26-01-2012
		US 2013237551 A1	12-09-2013
		US 2015080414 A1	19-03-2015
		US 2016129004 A1	12-05-2016
		UY 33396 A	30-12-2011
		WO 2011147809 A1	01-12-2011