

(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
21. November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/092596 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
A61P 9/00, 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/04733

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. April 2002 (30.04.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 22 894.5 11. Mai 2001 (11.05.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofener Str. 36, 51519 Odenthal (DE). WEIGAND, Stefan [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstr. 124, 51467 Bergisch Gladbach (DE). FLUBACHER, Dietmar [DE/DE]; Grüngartenweg 11, 79206 Breisach

(DE). ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Haan (DE). WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriastr. 91, 42115 Wuppertal (DE). LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA 02116 (US). STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

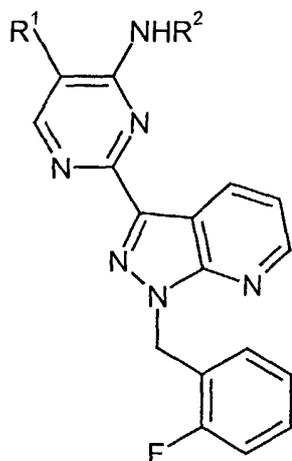
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,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

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL SULFONATE SUBSTITUTED PYRAZOL PYRIDINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: NEUE SULFONAT-SUBSTITUIERTE PYRAZOLOPYRIDINDERIVATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel pyrazol pyridine derivatives of formula (I), wherein R¹ signifies a radical of formula -O-SO₂-R³, R³ represents a radical from the group consisting of optionally substituted C₁₋₆-alkyl, optionally substituted C₃₋₈-cycloalkyl, or optionally substituted phenyl, R² represents H or optionally substituted C₁₋₆-alkyl-SO₂-; in addition to the salts, isomers and hydrates thereof, as stimulators of soluble guanylate cyclase, and to the use thereof as agents for treating cardio-vascular diseases, hypertension, thromboembolic diseases and ischaemia, sexual dysfunction or inflammations and for treating diseases of the central nervous system

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrazolopyridinderivate der Formel (I) worin R¹ für einen Rest der Formel -O-SO₂-R³ steht, wobei R³ für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C₃₋₈-Cycloalkyl, oder gegebenenfalls substituiertem Phenyl steht, wobei R² für H oder gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Alkyl-SO₂- steht; sowie Salze, Isomere und Hydrate davon, als Stimulatoren der löslichen Guany-

latcyclase und zur Verwendung als Mittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonie, von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, sexueller Dysfunktion oder Entzündungen sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.

WO 02/092596 A1



OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Erklärung gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

Neue Sulfonat-substituierte Pyrazolopyridinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung 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 CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, 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 und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter patho-

physiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

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.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

15

20

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., Br.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 Pyrazolderivate (WO 98/16223).

25

30

Weiterhin sind in der WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569 und WO 00/21954 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase beschrieben. In diesen Patentanmeldungen sind auch Pyrazolopyridine beschrieben, welche einen Pyrimidinrest in 3-Position aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr hohe in vitro Aktivität bezüglich der Stimulation der

löslichen Guanylatcyclase auf. Allerdings zeigte es sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften wie beispielsweise ihrem Verhalten in der Leber, ihrem pharmakokinetischen Verhalten, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung oder ihrem Metabolisierungsweg einige Nachteile aufweisen.

5

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrazolopyridinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen.

10

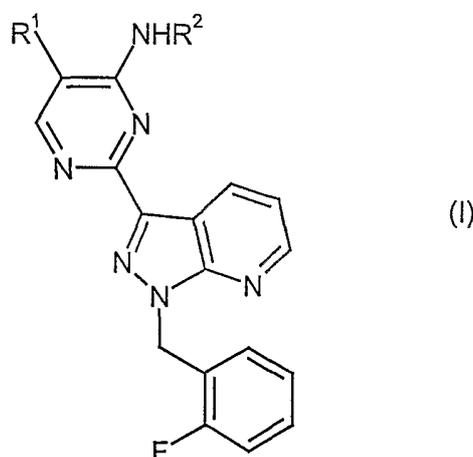
Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrazolopyridinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen.

15

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindungen durch Verbindungen gemäß Anspruch 1 gelöst. Diese neuen Pyrazolopyridinderivate zeichnen sich durch einen Pyrimidinrest in 3-Position aus, der ein bestimmtes Substitutionsmuster aufweist, nämlich einen Sulfonatrest in 5-Position des Pyrimidinrings sowie eine Aminogruppe in 4-Position des Pyrimidinrings.

20

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I)



worin

R¹ für einen Rest der Formel -O-SO₂-R³ steht,

5

wobei

R³ für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C₃₋₈-Cycloalkyl, oder gegebenenfalls substituiertem Phenyl steht;

10

R² für H, gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Alkyl-CO oder gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Alkyl-SO₂- steht;

15

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), bei denen

20 R¹ für einen Rest der Formel -O-SO₂-R³ steht,

wobei

R³ für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls mit einem bis drei Halogenresten substituiert ist, oder C₃₋₈-Cycloalkyl steht;

25

R² für H, gegebenenfalls mit einem bis drei Halogenresten substituiertes C₁₋₆-Alkyl-CO oder gegebenenfalls mit einem bis drei Halogenresten substituiertes C₁₋₆-Alkyl-SO₂- steht;

30

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

5 R^1 für einen Rest der Formel $-O-SO_2-R^3$ steht,

wobei

10 R^3 für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, 1,1,1-Trifluor-4-n-butyl, Chlormethyl oder Cyclopropyl, steht;

R^2 für H oder CH_3CO steht;

15 sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure; Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

30 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen.

Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-
10 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans-Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

15 Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Hydrate vor-
20 kommen, wobei die Zahl der an das Molekül gebundenen Wassermoleküle von der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung abhängt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

25

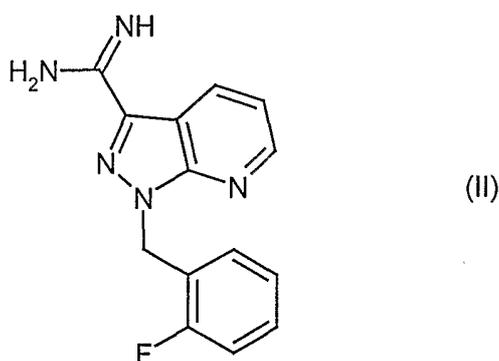
Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl genannt.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

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

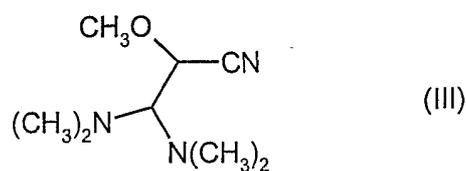
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden durch

10 die Umsetzung der Verbindung der Formel (II)

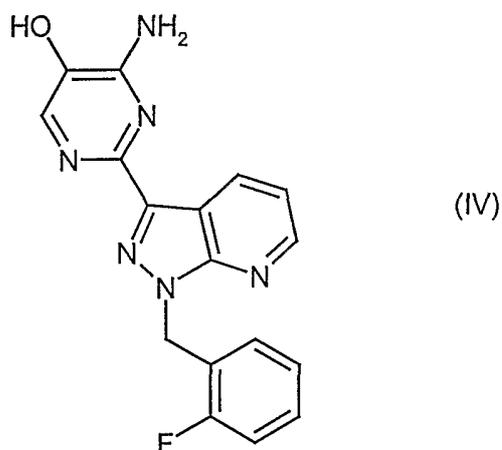


mit Verbindungen der Formel (III)

15



20 in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base unter Erhitzen und anschließender Überführung der Ethergruppe in die freie Hydroxygruppe zu Verbindungen der Formel (IV)



sowie die anschließende Umsetzung mit Verbindungen der Formel $X-SO_2-R^2$

5 worin

X für eine durch eine Hydroxygruppe substituierbare Abgangsgruppe steht;

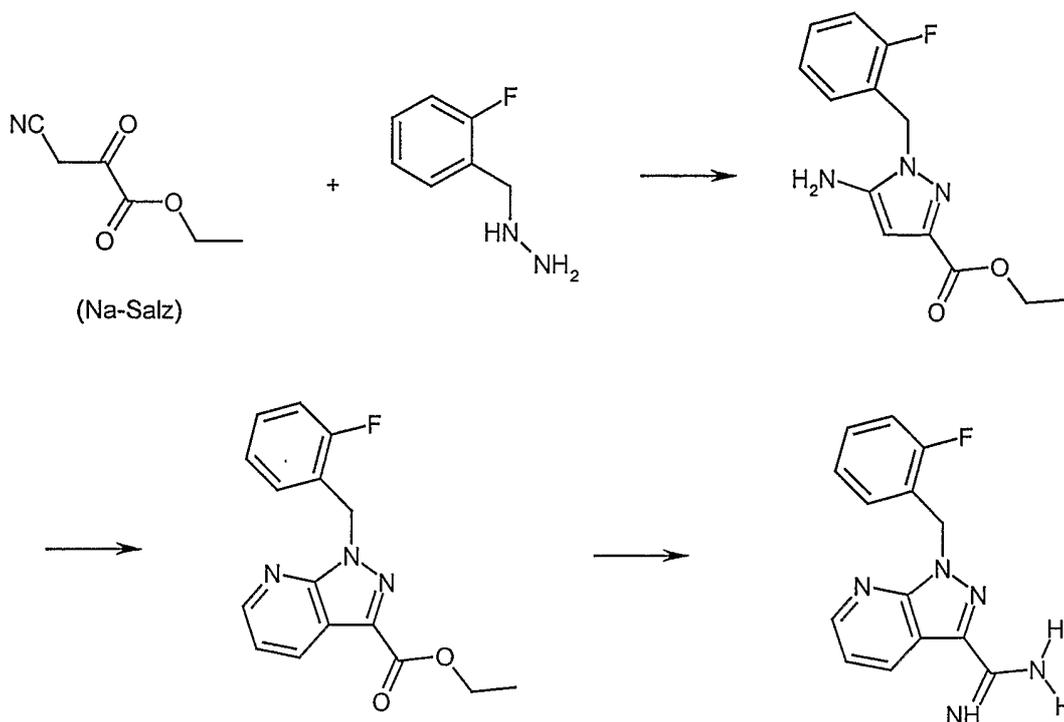
R² die vorstehend angegebene Bedeutung hat;

10

in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base unter Erhitzen zu Verbindungen der Formel (I).

15

Die Verbindung der Formel (II) lässt sich gemäß folgendem Reaktionsschema herstellen:



Die Verbindung der Formel (II) ist in einer mehrstufigen Synthese aus dem literaturbekannten Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters (Borsche und Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97) erhältlich. Durch dessen Umsetzung

5 mit 2-Fluorbenzylhydrazin unter Erhitzen und Schutzgasatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan erhält man den 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester, der durch Umsetzung mit Dimethylaminoacrolein im sauren Medium unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen zum entsprechenden Pyridinderivat cyclisiert. Dieses Pyridinderivat 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester wird durch eine mehrstufige Sequenz, bestehend aus

10 Überführung des Esters mit Ammoniak in das entsprechende Amid, Dehydratisierung mit einem wasserentziehenden Mittel wie Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitrilderivat, Umsetzung des Nitrilderivats mit Natriumethylat und abschließende Reaktion mit Ammoniumchlorid in die Verbindung der Formel (II)

15 überführt.

Die Verbindung der Formel (III) kann aus den (z.B. bei Aldrich) käuflich erhältlichen Verbindungen t-Butoxybis(dimethylamino)methan und Methoxyacetonitril durch

Umsetzung dieser Reaktanden vorzugsweise in äquimolaren Mengen vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 60-110°C, vorzugsweise 70-90°C, insbesondere 80°C hergestellt werden.

5

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (II) und (III) zur Verbindung der Formel (IV) kann durch Einsatz der Reaktanden in äquimolaren Mengen beziehungsweise unter Verwendung der Verbindung der Formel (III) im leichten Überschuss in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, vorzugsweise Isoamylalkohol in Gegenwart einer geringen Menge einer Base, beispielsweise einem organischen Amin, insbesondere Piperidin, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 60-130°C, vorzugsweise 80-120°C, insbesondere 110°C, und anschließende Freisetzung der Hydroxygruppe durch Umsetzung der so erhaltenen Verbindung mit einer vorzugsweise äquimolaren Menge eines Thiols wie beispielsweise Thiophenol in Gegenwart einer geringen Menge einer Base wie einer Alkalimetallbase, beispielsweise einem Alkalimetallcarbonat, vorzugsweise Kaliumcarbonat in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise 1-Methyl-2-pyrrolidon vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 1 Stunde, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 100-200°C, vorzugsweise 150-200°C, durchgeführt werden.

Die so erhaltene Verbindung der Formel (IV) kann durch Umsetzung mit einer äquimolaren Menge oder eines leichten Überschusses einer Sulfonylverbindung der Formel XSO_2R_2 in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) überführt werden. Die Reaktion wird in Gegenwart einer geringen Menge einer Base wie einem organischen Amin, vorzugsweise Pyridin vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 40-80°C, vorzugsweise 50-70°C durchgeführt.

Die Sulfonylverbindungen sind käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte Weise zugänglich.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der all-
10 gemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankun-
15 gen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach
20 Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese und Inkontinenz eingesetzt werden.

25 Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) 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
30 insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive

impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateral-sklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

15

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

20

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumata. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

25

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

30

Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische

Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

5 Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

10

Biologische Untersuchungen

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

15 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, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃:25; Glucose: 10.

20 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

25 steigender Dosierung untersucht 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 (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt:

30

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	700
2	580
3	300
4	710
5	520
7	440
10	2020

Bestimmung der Leberclearance in vitro

5

Ratten werden anästhesiert, heparinisiert, und die Leber in situ über die Pfortader perfundiert. Ex vivo werden dann aus der Leber mittels Collagenase-Lösung die primären Ratten-Hepatozyten gewonnen. Es wurden $2 \cdot 10^6$ Hepatozyten pro ml mit jeweils der gleichen Konzentration der zu untersuchenden Verbindung bei 37°C inkubiert. Die Abnahme des zu untersuchenden Substrates über die Zeit wurde bioanalytisch (HPLC/UV, HPLC/Fluoreszenz oder LC/MSMS) an jeweils 5 Zeitpunkten im Zeitraum von 0-15 min nach Inkubationsstart bestimmt. Daraus wurde über Zellzahl und Lebergewicht die Clearance errechnet.

10

15 **Bestimmung der Plasmaclearance in vivo**

Die zu untersuchende Substanz wird Ratten über die Schwanzvene intravenös als Lösung appliziert. Zu festgelegten Zeitpunkten wird den Ratten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und durch herkömmliche Maßnahmen Plasma daraus gewonnen. Die Substanz wird im Plasma bioanalytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden über herkömmliche hierfür verwendete nicht-kompartimentelle Methoden die pharmakokinetischen Parameter errechnet.

20

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

5

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

25

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

BeispieleAbkürzungen:

- 5 RT: Raumtemperatur
 EE: Essigsäureethylester
 MCPBA: m-Chlorperoxybenzoesäure
 BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6
 (50:9:25.15; org. Phase)
- 10 DMF: N,N-Dimethylformamid

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

- T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
- 15 T1 EtOH1: Toluol – Methanol (1:1)
- C1 E1: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)
- C1 E2: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

Methoden zur Ermittlung der HPLC-Retentionszeiten:

20

Methode A (HPLC-MS):

- Eluent: A= CH₃CN B= 0.6 g 30 %ige HCl/l H₂O
- Fluss: 0.6 ml/min
- Säulenofer: 50°C
- 25 Säule: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.6
4	90	10	0.6
9	90	10	0.8

*Methode B (HPLC):*Eluent: A=5 ml HClO₄/l H₂O, B=CH₃CN

Fluss: 0.75 ml/min

L-R Temperatur: 30.00°C 29.99°C

5 Säule: Kromasil C18 60*2mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B
0.50	98	2
4.50	10	90
6.50	10	90
6.70	98	2
7.50	98	2

*Methode C (HPLC):*10 Eluent: A= H₃PO₄ 0.01 mol/l, B=CH₃CN

Fluss: 0.75 ml/min

L-R Temperatur: 30.01°C 29.98°C

Säule: Kromasil C18 60*2mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B
0.00	90	10
0.50	90	10
4.50	10	90
8.00	10	90
8.50	90	10
10.00	90	10

15

Methode D (chirale HPLC):

- Eluent: 50 % iso-Hexan, 50 % Ethanol
Fluss: 1.00 ml/min
Temperatur: 40°C
5 Säule: 250*4,6 mm, gefüllt mit Chiralcel OD, 10 µm

Methode E (HPLC-MS):

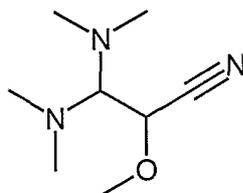
- Eluent: A= CH₃CN B= 0.3 g 30 %ige HCl /l H₂O
10 Fluss: 0.9 ml/min
Säulenofen: 50°C
Säule: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.9
3	90	10	1.2
6	90	10	1.2

Ausgangsverbindungen:**I. Synthese von 3,3-Bis(dimethylamino)-2-methoxypropionitril**

5

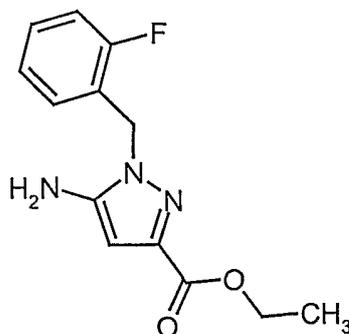


40.0 g (229.5 mmol) ter-Butoxybis(dimethylamino)methan und 16.3 g (229.5 mmol) Methoxyacetonitril werden über Nacht bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird flüchtiges Material am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr bei 140°C im Hochvakuum destilliert. Das Produkt enthält laut NMR-Spektrum (300 MHz, D₆-DMSO) das Enamin als E/Z-Gemisch, das durch Eliminierung von Dimethylamin entsteht. Die Produktmischung wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

15 Ausbeute: 24.7 g (60 %)

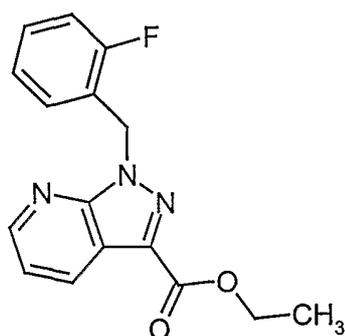
II. Synthese von 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin

20 2A) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

10 2B) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester

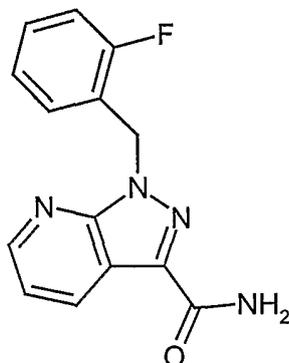


Die aus 2A) erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol/Toluol-Essigester = 4:1-Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

Smp. 85°C

R_f (SiO₂, T1E1): 0.83

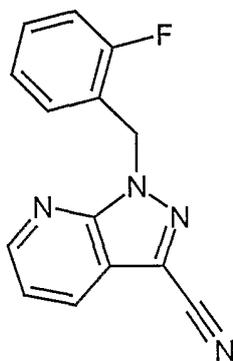
2C) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



5 10.18 g (34 mmol) des in Beispiel 2B) erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, T1E1): 0.33

10 2D) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



15 36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 2C) werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit

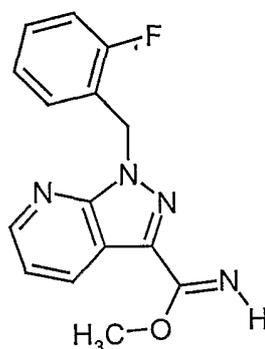
gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 33.7 g (100 % d.Th.)

Smp: 81°C

5 R_f (SiO₂, T1E1): 0.74

2E) (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximid säuremethylester

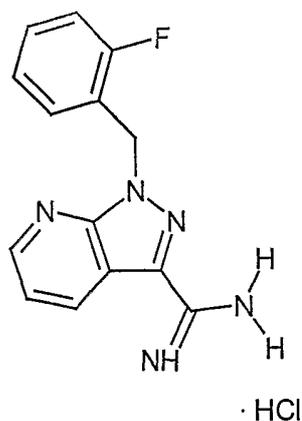


10

Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (aus Beispiel 2D) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

15

2F) 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin



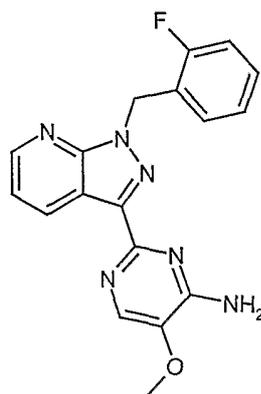
Die aus Beispiel 2E) erhaltene Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-
pyridin-3-carboximid-säuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562
mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht
5 unter Rückfluss gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den
Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 200 MHz): $\delta = 5,93$ (s, 2H); 7,1-7,5 (m, 4 H); 7,55 (dd, 1H);
8,12 (dd, 1H); 8,30 (dd, 1H); 9,5 (bs, 4H-austauschbar) ppm.

MS (EI): $m/z = 270,2$ (M-HCl)

10

III. Synthese von 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methoxy-4-pyrimidinylamin



15

46.8 g (134.8 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximid-
amid aus Beispiel II werden in Isoamylalkohol gelöst. Dazu gibt man 24.7 g (144.2
mmol) 3,3-bis(dimethylamino)-2-methoxypropionitril aus Beispiel I und 1.15 g
(1.33 ml, 13.5 mmol) Piperidin und lässt 3 Tage bei 110°C rühren. Zur Aufarbeitung
20 kühlt man auf 0°C, saugt das ausgefallene Produkt ab, wäscht gut mit kaltem Di-
ethylether und trocknet im Vakuumtrockenschrank bei 50°C.

Ausbeute: 25.4 g (52.7 %)

R_f -Wert: 0.34 (Dichlormethan/Methanol 20:1)

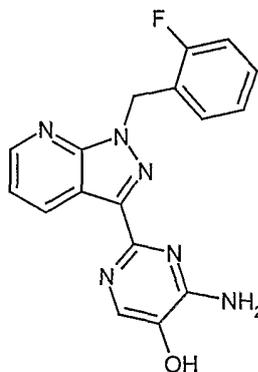
¹H-NMR: (400 MHz, D₆-DMSO), δ = 3.89 (2, 3H, OCH₃), 5.79 (s, 2H, CH₂),
6.93 (br. s, 2H, NH₂), 7.10-7.26 (m, 3H, Ar-H), 7.31-7.39 (m, 2H,
Ar-H),
7.98 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.61 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.92 (dd, 1H,
Pyridin-H)

5

MS: (ESI pos.), *m/z* = 350.9 ([M+H]⁺), 700.8 ([2M+H]⁺)

IV. Synthese von 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol

10



25.3 g (72.2 mmol) 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methoxy-4-pyrimidinylamin aus Beispiel III werden in 500 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon gelöst. Dazu gibt man 7.96 g (7.42 ml, 72.2 mmol) Thiophenol und 2.50 g (18.1 mmol) Kaliumcarbonat und lässt ca. 1h bei 190°C rühren. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abkondensiert, der Rückstand mit halbkonz. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Dabei fällt das Produkt größtenteils aus. Es wird abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet.

20

Ausbeute: 18.1 g (72.3 %)

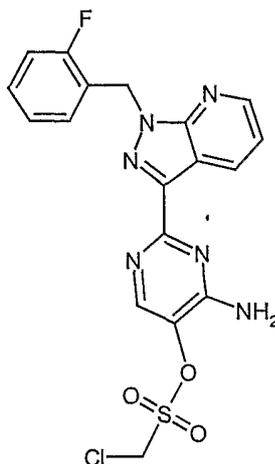
R_F-Wert: 0.44 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

- ¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 5.78 (s, 2H, CH₂), 6.66 (br. s, 2H, NH₂), 7.09-7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.82 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.60 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.92 (dd, 1H, Pyridin-H), 9.4-10.2 (br. s, 1H, OH)
- 5 MS: (ESI pos.), m/z = 337.3 ([M+H]⁺), 673.3 ([2M+H]⁺)

Beispiele

1. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-chloromethansulfonat

5



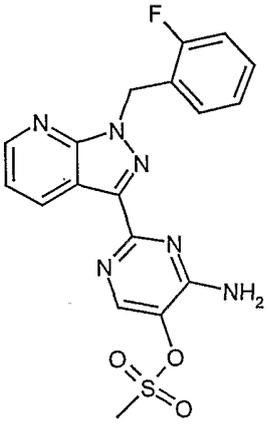
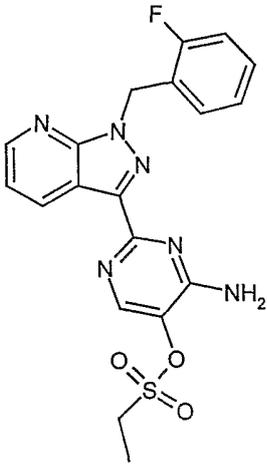
400 mg (1.19 mmol) 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol aus Beispiel IV wurden in 8.0 ml Pyridin suspendiert und mit
 10 186.1 mg (1.25 mmol) Chlormethansulfonylchlorid versetzt. Die Suspension wurde bei 60°C über Nacht gerührt und anschließend das Gemisch mit Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

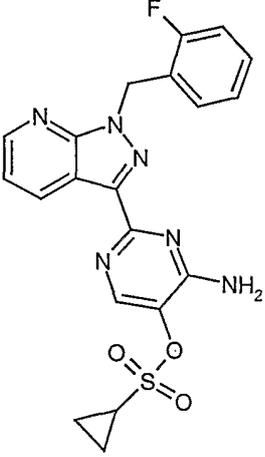
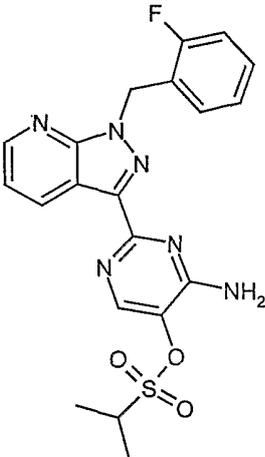
Ausbeute: 480 mg (77.3 %)

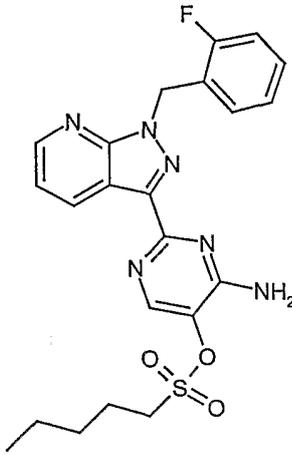
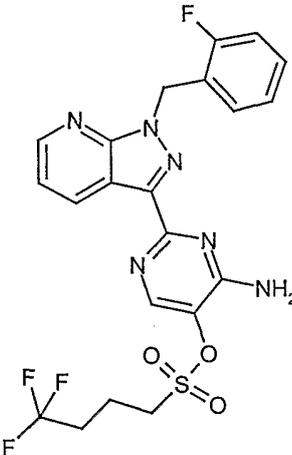
15 ¹H-NMR: (400 MHz, D₆-DMSO), δ = 5.76 (s, 2H, CH₂), 5.82 (s, 2H, CH₂), 6.66 (br. s, 2H, NH₂), 7.10-7.26 (m, 3H, Ar-H), 7.30-7.42 (m, 2H, Ar-H),
 7.59 (br. s, 2H, NH₂), 8.31 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.65 (dd, 1H, Pyridin-H),
 20 8.93 (dd, 1H, Pyridin-H)

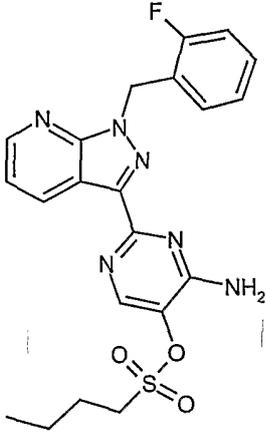
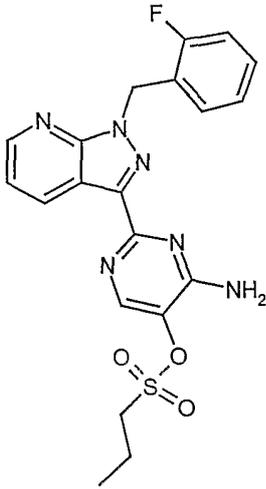
MS: (ESI pos.), m/z = 449 ([M+H]⁺), 897 ([2M+H]⁺)

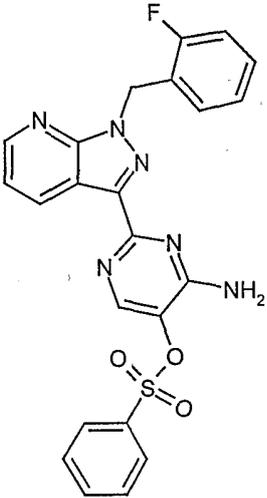
Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	1H-NMR
<p>2 (aus IV und Methylsulfonylchlorid)</p>		89	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 7.06 - 7.28 (m, 3H), 7.31 - 7.45 (m, 2H), 7.58 (bs, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.94 (dd, j = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H).</p>
<p>3 (aus IV und Ethylsulfonylchlorid)</p>		89	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 3.71 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.03 - 7.28 (m, 3H), 7.29 - 7.44 (m, 2H), 7.52 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1H).</p>

Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	1H-NMR
<p>4 (aus IV und Cyclopropyl- sulfonyl- chlorid)</p>		90	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): d = 1.03 - 1.12 (m, 2H), 1.14 - 1.24 (m, 2H), 3.21 - 3.39 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 7.05 - 7.28 (m, 3H), 7.30 - 7.44 (m, 2H), 7.57 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 8-64 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.3 Hz, 1H).</p>
<p>5 (aus IV und Isopropylsul- fonylchlorid)</p>		83	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): d = 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.04 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 7.01 - 7.28 (m, 3H), 7.29 - 7.59 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H).</p>

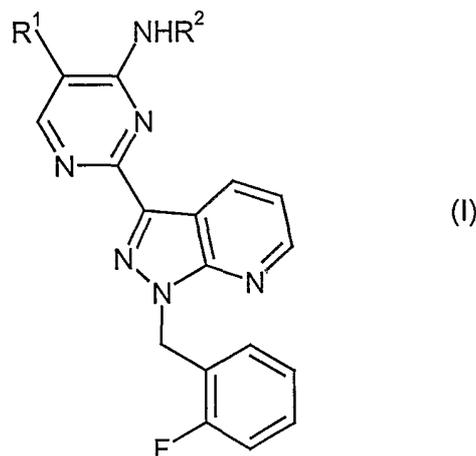
Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	1H-NMR
<p>6 (aus IV und n-Pentylsul- fonylchlorid)</p>		32	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): d = 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 - 1.47 (m, 4H), 1.81 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.05 - 7.27 (m, 3H), 7.31 - 7.46 (m, 2H), 7.53 (bs, 2H), 8.28 (s, 2H), 8.65 (dd, J = 4.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H).</p>
<p>7 (aus IV und 1,1,1- Trifluor-4- butylsulfonylchlorid)</p>		69	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): d = 2.05 (quint, J = 7.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.59 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.06 - 7.28 (m, 3H), 7.29 - 7.44 (m, 2H), 7.59 (bs, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.65 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H).</p>

Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	1H-NMR
<p>8 (aus IV und n-Butylsul- fonylchlorid)</p>		99	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): d = 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.44 (sex, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79 (quint, J = 7.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.08 - 7.27 (m, 3H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.53 (bs, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.7 Hz, 1H).</p>
<p>9 (aus IV und n-Propylsul- fonylchlorid)</p>		98	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): d = 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.84 (sex, J = 7.4 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.08 - 7.27 (m, 3H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.53 (bs, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.7 Hz, 1H).</p>

Beispiel	Formel	Ausbeute (%)	1H-NMR
10 (aus IV und Phenylsulfonylchlorid)		35.4	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 5.80 (s, 2H), 7.08 – 7.24 (m, 7H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.78 – 7.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 – 8.03 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 4.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.7 Hz, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

worin

R^1 für einen Rest der Formel $-O-SO_2-R^3$ steht,

10

wobei

R^3 für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C_{3-8} -Cycloalkyl, oder gegebenenfalls substituiertem Phenyl steht;

15

R^2 für H, gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Alkyl-CO oder gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Alkyl-SO₂- steht;

20

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R¹ für einen Rest der Formel -O-SO₂-R³ steht,

wobei

5

R³ für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls mit einem bis drei Halogenresten substituiert ist, oder C₃₋₈-Cycloalkyl steht;

10

R² für H, gegebenenfalls mit einem bis drei Halogenresten substituiertes C₁₋₆-Alkyl-CO oder gegebenenfalls mit einem bis drei Halogenresten substituiertes C₁₋₆-Alkyl-SO₂- steht;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

15

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

20

R¹ für einen Rest der Formel -O-SO₂-R³ steht,

wobei

25

R³ für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, 1,1,1-Trifluor-4-n-butyl, Chlormethyl oder Cyclopropyl, steht;

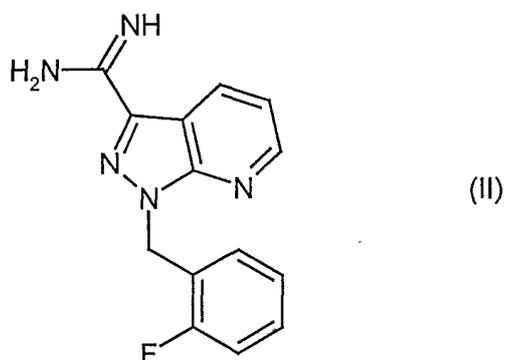
R² für H oder CH₃CO steht;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

30

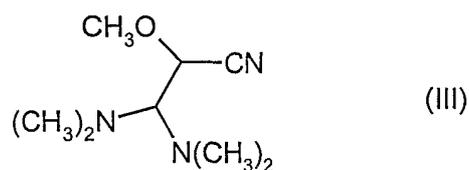
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, umfassend

die Umsetzung der Verbindung der Formel (II)



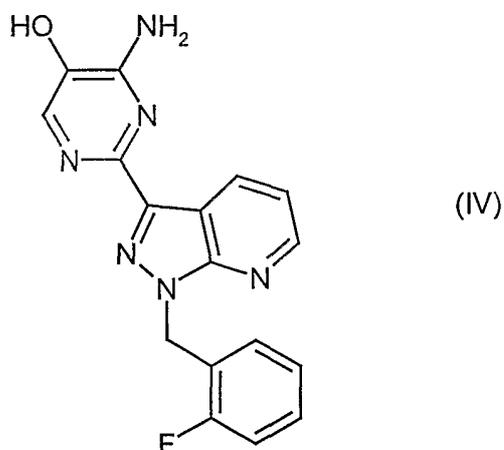
5

mit Verbindungen der Formel (III)



10

in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base unter Erhitzen und anschließender Überführung der Ethergruppe in die freie Hydroxygruppe zu Verbindungen der Formel (IV)



15

sowie die anschließende Umsetzung mit Verbindungen der Formel $X-SO_2-R^2$

worin

5 X für eine durch eine Hydroxygruppe substituierbare Abgangsgruppe steht;

R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat;

10 in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base unter Erhitzen zu Verbindungen der Formel (I).

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung von Krankheiten.

15 6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

7. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.

10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 5 11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie.
12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.
- 10 13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.
- 15 14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln mit anitnflammatorischen Eigenschaften.
- 20 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.
- 25 16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 15, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/04733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D471/04 A61P9/00 A61P25/00

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)
 IPC 7 C07D A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	DE 100 57 751 A (BAYER AG) 23 May 2002 (2002-05-23) Seite 8, Tabelle 1 page 2, line 44 -page 2, line 50; claims 1-16	1-16
A	DE 198 34 047 A (BAYER AG) 3 February 2000 (2000-02-03) cited in the application page 2, line 3 -page 2, line 4; claims 1-10; examples 1,2	1-16
A	DE 198 34 045 A (BAYER AG) 3 February 2000 (2000-02-03) cited in the application page 2, line 3 -page 2, line 22; claims 1-9; example 1	1-16

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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 document 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

2 September 2002

Date of mailing of the international search report

10/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/04733

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10057751	A	23-05-2002	DE 10057751 A1	23-05-2002
			WO 0242300 A1	30-05-2002
<hr/>				
DE 19834047	A	03-02-2000	DE 19834047 A1	03-02-2000
			AU 5283999 A	21-02-2000
			WO 0006568 A1	10-02-2000
			EP 1102767 A1	30-05-2001
			JP 2002521482 T	16-07-2002
<hr/>				
DE 19834045	A	03-02-2000	DE 19834045 A1	03-02-2000
			AU 5160499 A	21-02-2000
			WO 0006567 A1	10-02-2000
			EP 1104421 A1	06-06-2001
			JP 2002521481 T	16-07-2002
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PC1/EP 02/04733

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D471/04 A61P9/00 A61P25/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	DE 100 57 751 A (BAYER AG) 23. Mai 2002 (2002-05-23) Seite 8, Tabelle 1 Seite 2, Zeile 44 -Seite 2, Zeile 50; Ansprüche 1-16	1-16
A	DE 198 34 047 A (BAYER AG) 3. Februar 2000 (2000-02-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 3 -Seite 2, Zeile 4; Ansprüche 1-10; Beispiele 1,2	1-16
A	DE 198 34 045 A (BAYER AG) 3. Februar 2000 (2000-02-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 3 -Seite 2, Zeile 22; Ansprüche 1-9; Beispiel 1	1-16
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> 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* älteres Dokument, 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 anderen 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 2. September 2002		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 10/09/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Schmid, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/04733

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10057751	A	23-05-2002	DE 10057751 A1	23-05-2002
			WO 0242300 A1	30-05-2002
DE 19834047	A	03-02-2000	DE 19834047 A1	03-02-2000
			AU 5283999 A	21-02-2000
			WO 0006568 A1	10-02-2000
			EP 1102767 A1	30-05-2001
			JP 2002521482 T	16-07-2002
DE 19834045	A	03-02-2000	DE 19834045 A1	03-02-2000
			AU 5160499 A	21-02-2000
			WO 0006567 A1	10-02-2000
			EP 1104421 A1	06-06-2001
			JP 2002521481 T	16-07-2002