



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 024 493 A1** 2006.11.30

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 024 493.9**

(22) Anmeldetag: **27.05.2005**

(43) Offenlegungstag: **30.11.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

(71) Anmelder:  
**Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE**

(72) Erfinder:  
**Hendrix, Martin, Dr., 51519 Odenthal, DE; Wunder,  
Frank, Dr., 42117 Wuppertal, DE; Tersteegen,  
Adrian, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Stasch,  
Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Pyrazolopyrimidinen**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrazolopyrimidinen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**Beschreibung**

## Aufgabenstellung

**[0001]** Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrazolopyrimidinen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0002]** Inhibition von Phosphodiesterasen moduliert die Spiegel der zyklischen Nucleotide 5'-3' zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bzw. 5'-3' zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Diese zyklischen Nucleotide (cAMP und cGMP) sind wichtige second messenger und spielen daher eine zentrale Rolle in den zellulären Signaltransduktionskaskaden. Beide aktivieren unter anderem, aber nicht ausschließlich, jeweils wieder Proteinkinasen. Die von cAMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase A (PKA) genannt, die von cGMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase G (PKG) genannt. Aktivierte PKA bzw. PKG können wiederum eine Reihe zellulärer Effektorproteine phosphorylieren (z.B. Ionenkanäle, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Strukturproteine). Auf diese Weise können die second messengers cAMP und cGMP die unterschiedlichsten physiologischen Vorgänge in den verschiedensten Organen kontrollieren. Die zyklischen Nucleotide können aber auch direkt auf Effektormoleküle wirken. So ist z.B. bekannt, dass cGMP direkt auf Ionenkanäle wirken kann und hiermit die zelluläre Ionenkonzentration beeinflussen kann (Übersicht in: Wei et al., Prog. Neurobiol., 1998, 56: 37–64). Ein Kontrollmechanismus, um die Aktivität von cAMP und cGMP und damit diese physiologischen Vorgänge wiederum zu steuern, sind die Phosphodiesterasen (PDE). PDEs hydrolysieren die zyklischen Monophosphate zu den inaktiven Monophosphaten AMP und GMP. Es sind mittlerweile mindestens 21 PDE-Gene beschrieben (Exp. Opin. Investig. Drugs 2000, 9, 1354–3784). Diese 21 PDE-Gene lassen sich aufgrund ihrer Sequenzhomologie in 11 PDE-Familien einteilen (Nomenklatur-Vorschlag siehe <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Einzelne PDE-Gene innerhalb einer Familie werden durch Buchstaben unterschieden (z.B. PDE1A und PDE1B). Falls noch unterschiedliche Splice-Varianten innerhalb eines Genes vorkommen, wird dies dann durch eine zusätzliche Nummerierung nach dem Buchstaben angegeben (z.B. PDE1A1).

**[0003]** Die humane PDE9A wurde 1998 kloniert und sequenziert. Die Aminosäureidentität zu anderen PDEs liegt bei maximal 34% (PDE8A) und minimal 28% (PDE5A). Mit einer Michaelis-Menten-Konstante (Km-Wert) von 170 nM ist PDE9A hochaffin für cGMP. Darüber hinaus ist PDE9A selektiv für cGMP (Km-Wert für cAMP = 230 µM). PDE9A weist keine cGMP-Bindungsdomäne auf, die auf eine allosterische Enzymregulation durch cGMP schließen ließe. In einer Northern Blot-Analyse wurde gezeigt, dass die PDE9A im Mensch unter anderem in Hoden, Gehirn, Dünndarm, Skelettmuskulatur, Herz, Lunge, Thymus und Milz exprimiert wird. Die höchste Expression wurde in Gehirn, Dünndarm, Herz und Milz gefunden (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25): 15559–15564). Das Gen für die humane PDE9A liegt auf Chromosom 21q22.3 und enthält 21 Exons. Bislang wurden 20 alternative Spleißvarianten der PDE9A identifiziert (Guipponi et al., Hum. Genet., 1998, 103: 386–392, Wang et al., Gene, 2003, 314: 15–27, Rentero et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 301: 686–692). Klassische PDE-Inhibitoren hemmen die humane PDE9A nicht. So zeigen IBMX, Dipyridamole, SKF94120, Rolipram und Vinpocetin in Konzentrationen bis 100 µM keine Inhibition am isolierten Enzym. Für Zaprinast wurde ein IC<sub>50</sub>-Wert von 35 µM nachgewiesen (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25): 15559–15564).

**[0004]** Die Maus-PDE9A wurde 1998 von Soderling et al. (J. Biol. Chem., 1998, 273 (25): 15553–15558) kloniert und sequenziert. Diese ist wie die humane Form hochaffin für cGMP mit einem Km von 70 nM. In der Maus wurde eine besonders hohe Expression in der Niere, Gehirn, Lunge und Herz gefunden. Auch die Maus-PDE9A wird von IBMX in Konzentrationen unter 200 µM nicht gehemmt; der IC<sub>50</sub>-Wert für Zaprinast liegt bei 29 µM (Soderling et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (19): 15553–15558). Im Rattengehirn wurde gezeigt, dass PDE9A in einigen Hirnregionen stark exprimiert wird. Dazu zählen der Bulbus olfactorius, Hippocampus, Cortex, Basalganglien und basales Vorderhirn (Andreeva et al., J. Neurosci., 2001, 21 (22): 9068–9076). Insbesondere Hippocampus, Cortex und basales Vorderhirn spielen eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen.

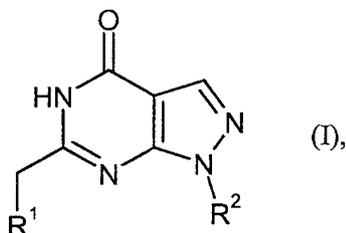
**[0005]** Wie oben bereits erwähnt, zeichnet sich PDE9A durch eine besonders hohe Affinität für cGMP aus. Deshalb ist PDE9A im Gegensatz zu PDE2A (Km = 10 µM; Martins et al., J. Biol. Chem., 1982, 257: 1973–1979), PDE5A (Km = 4 µM; Francis et al., J. Biol. Chem., 1980, 255: 620–626), PDE6A (Km = 17 µM; Gillespie and Beavo, J. Biol. Chem., 1988, 263 (17): 8133–8141) und PDE11A (Km = 0.52 µM; Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97 (7): 3702–3707) schon bei niedrigen physiologischen Konzentrationen aktiv. Im Gegensatz zu PDE2A (Murashima et al., Biochemistry, 1990, 29: 5285–5292) wird die katalytische Aktivität von PDE9A nicht durch cGMP gesteigert, da es keine GAF-Domäne (cGMP-Bindedomäne, über die die PDE-Ak-

tivität allosterisch gesteigert wird) aufweist (Beavo et al., Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12: 174–179). PDE9A-Inhibitoren können deshalb zu einer Erhöhung der basalen cGMP-Konzentration führen.

#### Stand der Technik

**[0006]** Aus WO 04/099211, WO 04/099210, WO 04/026876, WO 04/018474 und der dort zitierten Literatur sowie der US 2004/022018 sind Pyrazolopyrimidine und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten bereits bekannt.

**[0007]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1$   $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,

wobei  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist, und

wobei  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei

$C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

$R^2$  Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^3R^4$ ,

wobei

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

oder

$R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0008]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^1$   $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Hete-

roarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind, wobei

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano und Halogen substituiert sind,

R<sup>2</sup> Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen und einer Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, wobei

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten, substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0009]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor und Brom substituiert sind,

R<sup>2</sup> Phenyl, Pyrimidyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyrimidyl, N-Oxidopyridyl und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom und einer Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, wobei

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bedeuten, substituiert sind,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0010]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, und

R<sup>2</sup> Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Be-

handlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0011]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^1$   $C_1$ - $C_5$ -Alkyl oder  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Phenylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind, und

$R^2$  Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind, bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0012]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^1$   $C_1$ - $C_5$ -Alkyl oder  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Phenylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind, und

$R^2$  Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit einem Rest und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit einem Rest jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind, bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0013]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, im Rahmen der Formel (I) die folgende Bedeutung:

$C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, 2-Butyl, 2-Pentyl und 3-Pentyl.

**[0014]**  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6, bevorzugt 2 bis 4 und besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl.

**[0015]**  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 6, bevorzugt mit 2 bis 4 und besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Ethinyl, n-Prop-1-in-2-yl, n-Prop-1-in-3-yl und n-But-2-in-1-yl.

**[0016]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

**[0017]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy carbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

**[0018]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino und n-Hexyl-i-pentylamino.

**[0019]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Alkylcarbonylrest, wobei der Alkylrest geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

**[0020]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Mono- oder Dialkylaminorest, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, geradkettig oder verzweigt sind und je-

weils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert. Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Di-n-propylaminocarbonyl, Diisopropylaminocarbonyl, Di-t-butylaminocarbonyl, Di-n-pentylaminocarbonyl, Di-n-hexylaminocarbonyl, Ethylmethylaminocarbonyl, Isopropylmethylaminocarbonyl, n-Butylethylaminocarbonyl und n-Hexyl-i-pentylaminocarbonyl. Weiterhin können im Falle eines Dialkylaminorestes die beiden Alkylreste zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 8-gliedriges Heterocyclen bilden.

**[0021]** C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

**[0022]** C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

**[0023]** C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert. Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

**[0024]** C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

**[0025]** C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert. Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

**[0026]** Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

**[0027]** Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, N-Oxidopyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl und Isochinolinyl.

**[0028]** Heteroarylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Heteroarylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylaminocarbonyl, Furylaminocarbonyl, Pyrrolylaminocarbonyl, Thiazolylaminocarbonyl, Oxazolylaminocarbonyl, Imidazolylaminocarbonyl, Tetrazolylaminocarbonyl, Pyridylaminocarbonyl, Pyrimidinylaminocarbonyl, Pyridazinylaminocarbonyl, Indolylaminocarbonyl, Indazolylaminocarbonyl, Benzofuranylaminocarbonyl, Benzothiophenylaminocarbonyl, Chinolinylaminocarbonyl und Isochinolinylaminocarbonyl.

**[0029]** Heteroarylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Heteroarylcarbonylrest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylcarbonylamino, Furylcarbonylamino, Pyrrolylcarbonylamino, Thiazolylcarbonylamino, Oxazolylcarbonylamino, Imidazolylcarbonylamino, Tetrazolylcarbonylamino, Pyridylcarbonylamino, Pyrimidinylcarbonylamino, Pyridazinylcarbonylamino, Indolylcarbonylamino, Indazolylcarbonylamino, Benzofuranylcarbonylamino, Benzothiophenylcarbonylamino, Chinolinylcarbonylamino und Isochinolinylcarbonylamino.

**[0030]** 3- bis 8-gliedriges Cycloalkyl steht für gesättigte und teilweise ungesättigte nicht-aromatische Cycloalkylreste mit 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6 und besonders bevorzugt 5 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkyl. Bevorzugte Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl und Cyclohexenyl.

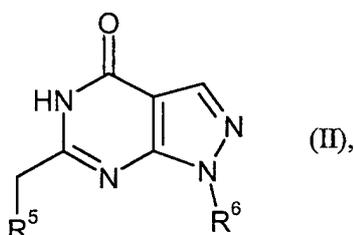
**[0031]** 5- bis 8-gliedriges Heterocyclen steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Mono- oder bicyclisches Heterocyclen ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclen. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclen-Reste können gesättigt oder teilweise un-

gesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige Heterocyclylreste. Bevorzugte Beispiele umfassen Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydrothienyl, Pyran-yl, Piperidin-yl, Thiopyran-yl, Morpholin-yl, Perhydroazepin-yl.

**[0032]** Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

**[0033]** Die Verbindungen der Formel (I) und deren Herstellung sind aus WO 04/099211 bekannt.

**[0034]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (II),



in welcher

$R^5$  Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

oder

$R^7$  und  $R^8$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

$R^6$  Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0035]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (II), in welcher

$R^5$  Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cy-

ano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, oder

$R^7$  und  $R^8$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

$R^6$  Phenyl, Pyrimidyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyrimidyl und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarboxylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarboxylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylamino-carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarboxylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0036]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (II), in welcher  $R^5$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweist und

$R^6$  Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 2 Resten und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0037]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (II), in welcher

$R^5$  Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Phenylcarboxylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarboxylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind,

$R^6$  Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 2 Resten und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0038]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, im Rahmen der Formel (II) die folgende Bedeutung:

$C_1$ - $C_6$ -Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

**[0039]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

**[0040]** Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

**[0041]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino und n-Hexyl-i-pentylamino.

**[0042]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarboxylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Alkylcarboxylrest, wobei der Alkylrest geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylcarboxylamino, Ethylcarboxylamino,

n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert. Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

**[0043]** C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Mono- oder Dialkylaminorest, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, geradkettig oder verzweigt sind und jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert. Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Di-n-propylaminocarbonyl, Diisopropylaminocarbonyl, Di-t-butylaminocarbonyl, Di-n-pentylaminocarbonyl, Di-n-hexylaminocarbonyl, Ethylmethylaminocarbonyl, Isopropylmethylaminocarbonyl, n-Butylethylaminocarbonyl und n-Hexyl-i-pentylaminocarbonyl. Weiterhin können im Falle eines Dialkylaminorestes die beiden Alkylreste zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bilden.

**[0044]** C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

**[0045]** C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Arylcarbonylrest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylcarbonylamino und Naphthylcarbonylamino.

**[0046]** C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert. Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

**[0047]** C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

**[0048]** C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert. Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

**[0049]** Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl und Isochinolinyl.

**[0050]** Heteroarylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Heteroarylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylaminocarbonyl, Furylaminocarbonyl, Pyrrolylaminocarbonyl, Thiazolylaminocarbonyl, Oxazolylaminocarbonyl, Imidazolylaminocarbonyl, Tetrazolylaminocarbonyl, Pyridylaminocarbonyl, Pyrimidinylaminocarbonyl, Pyridazinylaminocarbonyl, Indolylaminocarbonyl, Indazolylaminocarbonyl, Benzofuranylaminocarbonyl, Benzothiophenylaminocarbonyl, Chinolinylaminocarbonyl und Isochinolinylaminocarbonyl.

**[0051]** Heteroarylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Heteroarylcarbonylrest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylcarbonylamino, Furylcarbonylamino, Pyrrolylcarbonylamino, Thiazolylcarbonylamino, Oxazolylcarbonylamino, Imidazolylcarbonylamino, Tetrazolylcarbonylamino, Pyridylcarbonylamino, Pyrimidinylcarbonylamino, Pyridazinylcarbonylamino, Indolylcarbonylamino, Indazolylcarbonylamino, Benzofuranylcarbonylamino, Benzothiophenylcarbonylamino, Chinolinylcarbonylamino und Isochinolinylcarbonylamino.

**[0052]** 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige Heterocyclylreste. Bevorzugte Beispiele umfassen Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahy-

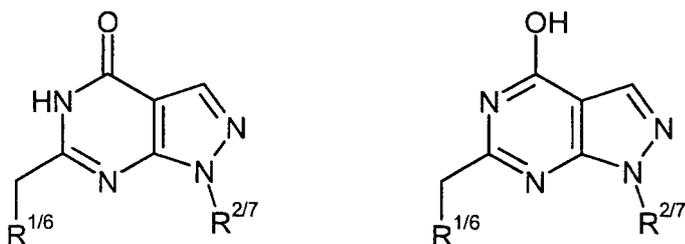
drofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

**[0053]** 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 Ringatomen und bis zu 2 Stickstoffatomen. Der Heteroarylrest ist über ein Kohlenstoffatom gebunden. Bevorzugte Beispiele umfassen Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Pyrazinyl.

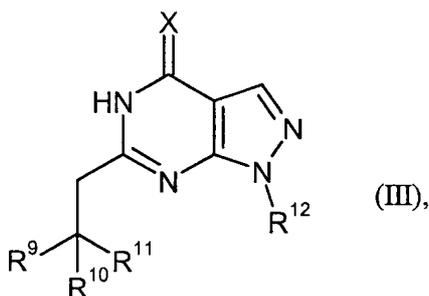
**[0054]** Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

**[0055]** Die Verbindungen der Formel (II) und deren Herstellung sind aus WO 04/099210 bekannt.

**[0056]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (II) können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



**[0057]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),



in welcher

$R^9$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $-C(=O)OR^{13}$  oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ , wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $-C(=O)OR^{13}$  oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$  substituiert ist, und

$R^{13}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen,

oder

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

$R^{10}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,

oder

$R^9$  und  $R^{10}$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxy, Oxo,  $-C(=O)OR^{16}$  substituiert sind, und

$R^{16}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl steht,

$R^{11}$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

$R^{12}$  Pentan-3-yl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0058]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),

$R^9$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $-C(=O)OR^{13}$  oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ , wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $-C(=O)OR^{13}$  oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$  substituiert ist, und

$R^{13}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR<sup>16</sup> substituiert sind, und

R<sup>16</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Benzyl steht,

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0059]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),

R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, -C(=O)OR<sup>13</sup> oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, -C(=O)OR<sup>13</sup> oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist, und R<sup>13</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl,

oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR<sup>16</sup> substituiert sind, und

R<sup>16</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl steht,

R<sup>11</sup> Wasserstoff,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0060]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),

R<sup>9</sup> Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

R<sup>14</sup> für Phenyl steht und

R<sup>15</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup> Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

R<sup>11</sup> Wasserstoff,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0061]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),

R<sup>9</sup> Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

R<sup>14</sup> für Phenyl steht und

R<sup>15</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>10</sup> Wasserstoff, Methyl, oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

R<sup>11</sup> Wasserstoff,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0062]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, im Rahmen der Formel (III) die folgende Bedeutung:

$C_1$ - $C_6$ -Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

**[0063]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

**[0064]**  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl steht für Phenyl oder Naphthyl.

**[0065]**  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl genannt.

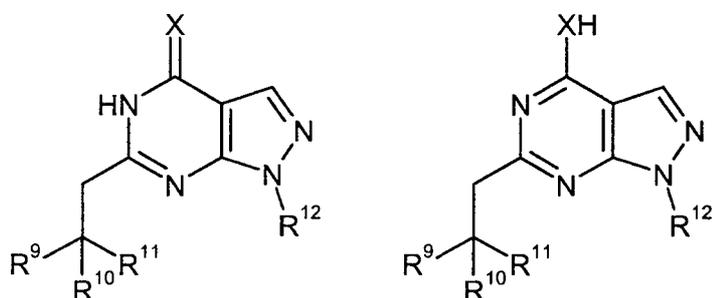
**[0066]**  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkenyl steht für teilweise ungesättigte, nicht-aromatische Cycloalkylreste, die eine oder mehrere Mehrfachbindungen, vorzugsweise Doppelbindungen enthalten. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl.

**[0067]** Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

**[0068]** 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO,  $SO_2$ . 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydrothienyl, Pyran-yl, Piperidin-yl, Thiopyran-yl, Morpholin-yl, Perhydroazepin-yl.

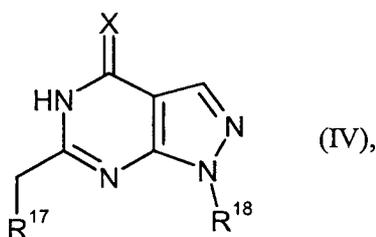
**[0069]** Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

**[0070]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (III) können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



**[0071]** Die Verbindungen der Formel (III) und deren Herstellung sind aus WO 04/026876 bekannt.

**[0072]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (IV),



in welcher

R<sup>17</sup> Phenyl, welches mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Hydroxy, Nitro und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiert ist,

R<sup>18</sup> Pentan-3-yl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cyeloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0073]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (IV),

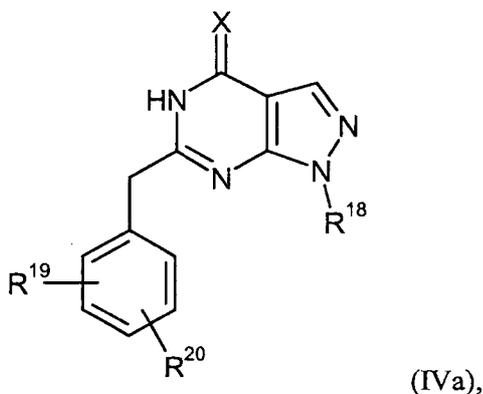
R<sup>17</sup> Phenyl, welches mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Hydroxy, Nitro und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert ist,

R<sup>18</sup> Pentan-3-yl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0074]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (IVa),



in welcher

R<sup>19</sup> Wasserstoff oder Chlor,

R<sup>20</sup> Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl,

R<sup>18</sup> Pentan-3-yl, Cyclopentyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0075]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa),

in welchen

R<sup>19</sup> Wasserstoff oder Chlor,

R<sup>20</sup> Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl,

R<sup>18</sup> Pentan-3-yl, Cyclopentyl,

X Sauerstoff,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0076]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, im Rahmen der Formeln (IV) und (IVa) die folgende Bedeutung:

$C_1$ - $C_6$ -Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

**[0077]**  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

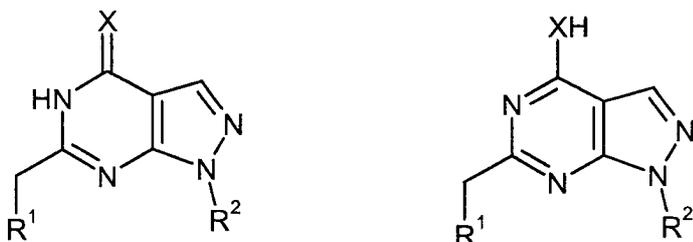
**[0078]**  $C_4$ - $C_6$ - und  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkyl stehen für gesättigte oder teilweise ungesättigte Cycloalkylreste mit 4 bis 6, bevorzugt 5 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele sind Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

**[0079]** Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

**[0080]** Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa) gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

**[0081]** Die Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa) und deren Herstellung sind aus WO 04/018474 bekannt.

**[0082]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa) können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



**[0083]** Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), (II), (III), (IV) und (IVa) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

**[0084]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomere einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

**[0085]** Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

**[0086]** Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen gemäß den Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

**[0087]** Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen der Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) 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, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylen-

diamin und Methyloperidin.

**[0088]** Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der 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.

**[0089]** Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

**[0090]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich insbesondere durch eine Inhibition von PDE9A aus.

**[0091]** Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen geeignet sind.

**[0092]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden.

**[0093]** Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, peripheren Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Glaukom, pulmonaler Hypertonie, portaler Hypertonie, ischämischen Nierenerkrankungen, Nierenstenosen, Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen, metabolischem Syndrom, Gastroparese und Inkontinenz eingesetzt werden.

**[0094]** Beispiele der erfindungsgemäßen Verbindungen sind aus WO 04/018474, WO 04/026870, WO 04/099210 und WO 04/099211 bekannt.

**[0095]** Die in vitro-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

#### Ausführungsbeispiel

##### PDE-Inhibition

**[0096]** Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_005020, Loughney et al. J. Biol. Chem. 1996 271, 796–806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_002599, Rosman et al. Gene 1997 191, 89–95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_000922, Miki et al. Genomics 1996, 36, 476–485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_002600, Oberholte et al. Gene. 1993, 129, 239–247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_001083, Loughney et al. Gene 1998, 216, 139–147), PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_018945, Hetman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97, 472–476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF\_056490, Fisher et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998 246, 570–577), PDE9A (Fisher et al., J. Biol. Chem, 1998, 273 (25): 15559–15564), PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_06661, Fujishige et al. J Biol Chem. 1999, 274, 18438–45), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_016953, Fawcett et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 2000, 97, 3702–3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus-Expressionssystem (GibcoBRL) in Sf9-Zellen exprimiert. PDE5 wurde aus humanen Blutplättchen gereinigt: Nach Ultraschallaufschluss und Zentrifugation folgte eine Ionenaustauscherchromatographie des Überstandes über eine Mono Q 10/10 Säule (linare NaCl Gradient, Elution mit 0,2–0,3 M NaCl in Puffer (20 mM Hepes pH7,2 und 2 mM MgCl<sub>2</sub>)). PDE1 (aus Rinderhirn) war von Sigma.

**[0097]** Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer in vitro Wirkung an PDE9A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.032 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE9A-Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE9A-Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1:10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [8-<sup>3</sup>H] guanosine 3',5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µl eines in Assaypuffer gelösten PDE9A-Inhibitors (z.B. der Inhibitor aus Herstellbeispiel 1, 10 µM Endkonzentration) gestoppt. Direkt im Anschluß werden 25 µL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) hinzugefügt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta-Szintillationszähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC<sub>50</sub>-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

**[0098]** Die in vitro Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11A wird nach dem oben für PDE9A beschriebenen Testprotokoll mit folgenden Anpassungen bestimmt: Als Substrat wird [5',8-<sup>3</sup>H] adenosine 3',5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) verwendet. Die Zugabe einer Inhibitorlösung zum Stoppen der Reaktion ist nicht notwendig. Stattdessen wird im Anschluss an die Inkubation von Substrat und PDE direkt mit der Zugabe der Yttrium Scintillation Proximity Beads wie oben beschrieben fortgefahren und dadurch die Reaktion gestoppt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an PDE1, PDE2A und PDE5 wird das Protokoll zusätzlich wie folgt angepasst: Bei PDE1 werden zusätzlich Calmodulin 10<sup>-7</sup> M und CaCl<sub>2</sub> 3 mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 µM stimuliert und mit einer BSA-Konzentration von 0.01% getestet. Für PDE1 und PDE2A wird als Substrat [5',8-<sup>3</sup>H] adenosine 3',5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), für PDE5 [8-<sup>3</sup>H] guanosine 3',5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

#### Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

**[0099]** Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 3 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogen-begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl<sub>2</sub> × 2 H<sub>2</sub>O: 1; MgSO<sub>4</sub> × 7 H<sub>2</sub>O: 1,4; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1,2; NaHCO<sub>3</sub>: 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 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 (IC<sub>50</sub>). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

**[0100]** Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

| Beispiel            | IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------------------|-----------------------|
| 16 aus WO 04/099211 | 616                   |

#### Hämodynamik in anästhesierten Ratten.

**[0101]** Männliche Wistar Ratten mit einem Gewicht von 300–350 g (Harlan Winkelmann, Borcheln, Deutschland) wurden mit 100 mg kg<sup>-1</sup> i.p. Thiopental "Nycomed®" (Nycomed, München, Deutschland) anästhesiert. Eine Tracheotomie wurde durchgeführt und Katheter wurden zur Messung von Blutdruck und Herzfrequenz

(Gould Druck Transducer und Rekorder, Modell RS 3400) in die Femoralarterie und zur Substanzapplikation in die Femoralvene eingeführt. Die Tiere wurden mit Raumluft beatmet und ihre Körpertemperatur kontrolliert. Testsubstanzen wurden oral oder intravenös appliziert.

#### Kaninchen-Modell

**[0102]** Adulte, männliche Chinchilla-Kaninchen mit einem Gewicht von 3–5 kg werden nach Lieferung mehrere Tage in Einzelhaltung adaptiert. Sie haben freien Zugang zu Wasser und können zwei Stunden pro Tag Futter zu sich nehmen. Die Tiere werden in einem 10/14 Stunden Tag-Nacht Rhythmus gehalten (Licht an, ab 8.00 Uhr), die Raumtemperatur beträgt 22–24°C.

**[0103]** Pro Behandlungsgruppe werden drei bis sechs Tiere verwendet und direkt vor Versuchsbeginn gewogen. Für die i.v. Gabe werden die Substanzen in Transcutol (GATTEFOSSE GmbH) gelöst und im Verhältnis 3/7 mit einer 20%igen Cremophorlösung (Cremophor (BASF), Wasser) verdünnt. Es wird ein Volumen von 0,5 ml/kg in die Ohrvene injiziert. Wasserlösliche Substanzen werden in 0,9% Kochsalzlösung injiziert.

**[0104]** Für die orale Gabe werden die Testsubstanzen in einer Mischung von Glycerin: Wasser: Polyethylenglycol 6:10:9.69 gelöst und in einem Volumen von 1 ml/kg mit der Schlundsonde appliziert.

**[0105]** Unter Ruhebedingungen ist der Kaninchenpenis in der Schamregion nicht sichtbar und von der Penishaut vollständig bedeckt. Die Erektion wird gewertet, indem man die Länge des hervortretenden Penis mit einer Schiebelehre misst. Die Messung wird 5, 10, 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten nach Substanzgabe durchgeführt, nach oraler Gabe zusätzlich auch noch nach 3, 4, 5 und 6 Stunden. Die Tiere werden dazu jedes Mal aus dem Käfig geholt, am Nackenfell und den Hinterläufen festgehalten, auf den Rücken gedreht und gemessen. Entsprechende Lösungsmittelkontrollen werden durchgeführt. (vergleiche Literatur: E. Bischoff, K. Schneider, Int. J. of Impotence Res. 2001, 13, 230–235; E. Bischoff U. Niewoehner, H. Haning, M. Es Sayed, T. Schenke, K. H. Schlemmer, The Journal of Urology, 2001, 165, 1316–1318; E. Bischoff Int. J. Impotence Res. 2001, 13, 146–148).

#### Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe

**[0106]** Die zu untersuchende Substanz wird Tieren (z.B. Maus, Ratte, Hund) intravenös als Lösung appliziert, die orale Applikation erfolgt als Lösung oder Suspension über eine Schlundsonde. Nach Substanzgabe wird den Tieren zu festgelegten Zeitpunkten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und anschließend wird daraus durch Zentrifugation Plasma gewonnen. Die Substanz wird im Plasma über LC/MSMS analytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden die pharmakokinetischen Kenngrößen mittels eines validierten pharmakokinetischen Rechenprogramms berechnet.

#### Inhibition von Cytochrom P450-Enzymen

**[0107]** Das Potential der Inhibition von P-450 Isoenzymen, die für den Metabolismus wichtig sind, wird automatisiert im 96-well Format untersucht. Hierbei werden zwei verschiedene Assays verwendet.

**[0108]** Bei dem auf Bildung von fluoreszierenden Metaboliten basierenden Assay werden rekombinante Enzyme (z.B. CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4) und im allgemeinen Fluorescein- oder Coumarin-Teilstrukturen enthaltene Substrate eingesetzt. Es werden jeweils eine Substratkonzentration und 8 Konzentrationen des potentiellen Inhibitors verwendet. Nach Inkubation mit dem jeweiligen rekombinanten CYP Enzym wird mittels Fluoreszenzreader das Ausmaß an fluoreszierenden Metaboliten im Vergleich zur Kontrolle (ohne Inhibitor) ermittelt und ein  $IC_{50}$ -Wert berechnet [Anal. Biochem. 248, 188 (1997)].

**[0109]** Beim 2. Assay werden als Enzymquelle humane Lebermikrosomen und als CYP Isoform-selektive Substrate Phenacetin (CYP1A2), Diclofenac (CYP2C9), Dextromethorphan (CYP2D6) und Midazolam (CYP3A4) verwendet. Die Bildung des jeweiligen Metaboliten wird mittels LC-MS/MS gemessen. Unter Annahme kompetitiver Inhibition werden aus der Verminderung der Metabolitenbildung im Vergleich zur Kontrolle  $K_i$ -Werte berechnet (1 Substrat-, 3 Inhibitorkonzentrationen).

#### Induktion von Cytochrom P450-Enzymen in humanen Leberzellkulturen

**[0110]** Zur Untersuchung des Nebenwirkungspotentials der erfindungsgemäßen Substanzen bezüglich einer Induktion von Cytochrom P450-Enzymen werden primäre humane Hepatozyten mit einer Zelldichte von  $2,5 \times$

10<sup>5</sup> Zellen zwischen zwei Schichten von Collagen in 24 well-Mikrotiterplatten bei 37°C bei 5% CO<sub>2</sub> 8 Tage kultiviert. Das Zellkulturmedium wird täglich gewechselt.

**[0111]** Nach 48 Stunden. in Kultur werden die Hepatozyten über 5 Tage in Doppelbestimmung mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen im Vergleich mit den Induktoren Rifampicin (RIF; 50 µM), Omeprazol (OME; 100 µM) und Phenobarbital (PB; 2 mM) behandelt. Die Endkonzentrationen der Testsubstanzen liegen bei 0,01–10 µg/ml.

**[0112]** Von den Zellkulturen wird der induktive Effekt der Testsubstanzen auf die Cytochrom (CYP) P450-Enzyme 1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 durch Zugabe der Substrate 7-Ethoxyresorufin (CYP1A2), [<sup>14</sup>C]-S-Mephenytoin (CYP2B6 und 2C19) und [<sup>14</sup>C]-Testosteron (CYP3A4) am Tag 8 bestimmt. Von den so gemessenen Enzymaktivitäten CYP1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 behandelter Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen wird das induktive Potential der Testsubstanzen ermittelt.

**[0113]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

**[0114]** 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, lingu- al, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

**[0115]** Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

**[0116]** Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene 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/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

**[0117]** Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intra- venös, 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.

**[0118]** Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

**[0119]** 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, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antio- xidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Ei- senoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

**[0120]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungs- gemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeu- tisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

**[0121]** Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation pro Tag Mengen von

etwa 0.001 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge pro Tag etwa 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht.

**[0122]** 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.

**[0123]** Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile, Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**[0124]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammenfassung:

**[0125]** 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:

**[0126]** 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:

**[0127]** 1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

**[0128]** Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

**[0129]** Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugeführt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

Zusammenfassung:

**[0130]** 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:

**[0131]** 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:

**[0132]** 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%). Die Lösung wird steril filtriert und sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse aufgefüllt.

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

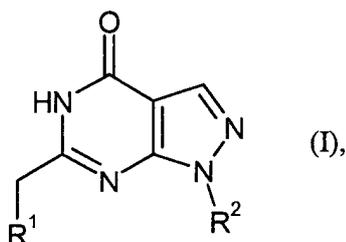
**[0133]** 1 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

**[0134]** Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bordelkappen verschlossen.

### Patentansprüche

#### 1. Verwendung von Verbindungen der Formel



in welcher

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist, und

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

substituiert sind,

R<sup>2</sup> Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

wobei

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

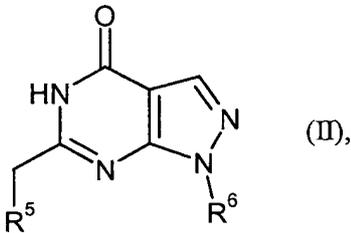
oder

$R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten, substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

## 2. Verwendung von Verbindungen der Formel (II),



in welcher

$R^5$  Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

oder

$R^7$  und  $R^8$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

$R^6$  Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio substituiert sind,

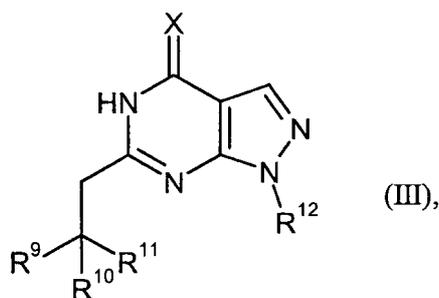
wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

## 3. Verwendung von Verbindungen der Formel (III),



in welcher

R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, -C(=O)OR<sup>13</sup> oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -C(=O)OR<sup>13</sup> oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist, und

R<sup>13</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, oder

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR<sup>16</sup> substituiert sind, und

R<sup>16</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Benzyl steht,

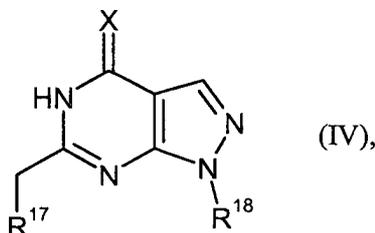
R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

#### 4. Verwendung von Verbindungen der Formel (IV),



in welcher

R<sup>17</sup> Phenyl, welches mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Hydroxy, Nitro und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiert ist,

R<sup>18</sup> Pentan-3-yl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck.

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von stabiler und instabiler Angina Pectoris.

7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Niereninsuffizienz.

8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von akutem Nierenversagen.

9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I–IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von ischämischen Nierenerkrankungen und Ischämien.

10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I–IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz und venösen Erkrankungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen