



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 29 778 A1 2004.01.29**

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 29 778.9**

(22) Anmeldetag: **03.07.2002**

(43) Offenlegungstag: **29.01.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/53**

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

(72) Erfinder:
**Haning, Helmut, Dr., 54329 Konz, DE; Bischoff,
Erwin, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Niewöhner,
Ulrich, Dr., 42929 Wermelskirchen, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neue Verwendung von Imidazotriazinonen**

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft neue Verwendungen von Imidazo[1,3,5]triazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler oder posteriorer cilliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischämischer optischer Neuropathie und glaukomatöser optischer Neuropathie sowie von makulärer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Präeklampsie, Alopecia, Psoriasis, dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten Imidazotriazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatöser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist.

[0002] Imidazotriazinone werden in der WO-A-01/64677 beschrieben, die dort offenbarten Verbindungen eignen sich für die Behandlung der erektilen Dysfunktion.

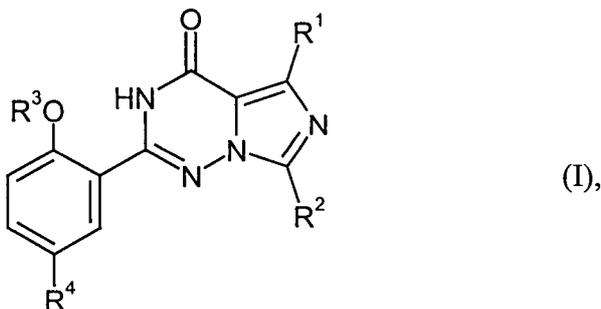
[0003] In der Offenlegungsschrift DE-OS 2811780 sind Imidazotriazine als Bronchodilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches Adenosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, gemäß der Nomenklatur nach Beavo auch als PDE III und PDE IV bezeichnet) beschrieben. Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen [cGMP-PDE's, gemäß der Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) auch als PDE I, PDE II und PDE V bezeichnet] ist nicht beschrieben. Weiterhin werden Imidazotriazinone in der FR-22 13 058, der CH-59 46 71, der DE-22 55 172, der DE-23 64 076 und der EP-000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer Wirkung beschrieben werden.

[0004] In der WO-A-99/24433 werden ebenfalls Imidazotriazinone als cGMP-metabolisierende Phosphodiesterase-Inhibitoren beschrieben, die jedoch in para-Position zur Alkoxygruppe im Phenylring zwingend eine Sulfonamidgruppe umfassen.

[0005] Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komasa and C. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

[0006] Die relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur führt zu einer heilsamen Verbesserung der Mikrozirkulation in Geweben, die cGMP metabolisierende Phosphodiesterasen beinhalten.

[0007] Es wurde nun gefunden, dass sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



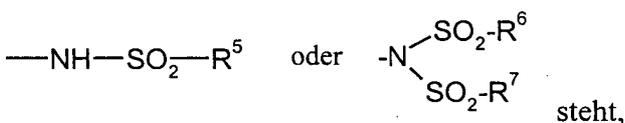
in welcher

R¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkyl steht,

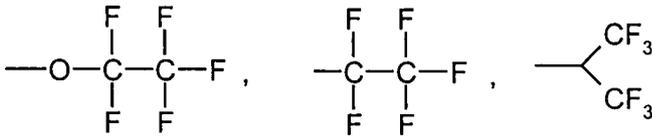
R³ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln

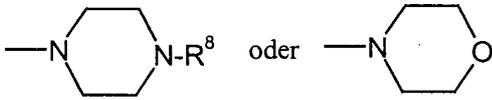


worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist



worin

R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

oder

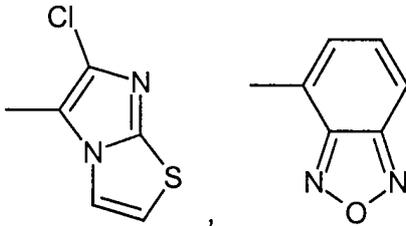
R⁵, R⁶ und/oder R⁷ (C₆-C₁₂)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist

oder

R⁵ Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann

oder

R⁵ einen Rest der Formeln



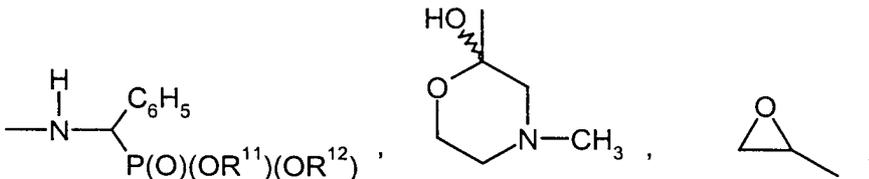
oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

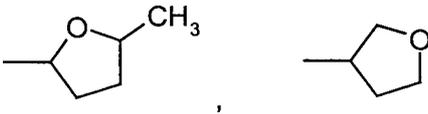
R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln

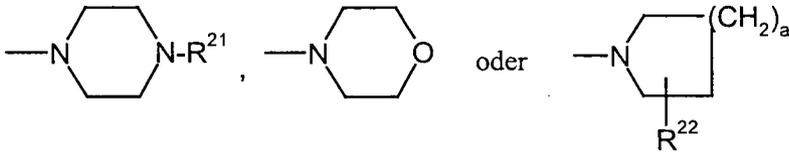


oder $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ substituiert ist, worin

R^{19} und R^{20} gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl bedeuten

oder

R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



bilden, worin

R^{21} Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R^{22} Hydroxy oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^{17} und/oder R^{18} $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Arylbedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluorethyl oder durch $-\text{SCF}_3$ substituiert ist

oder

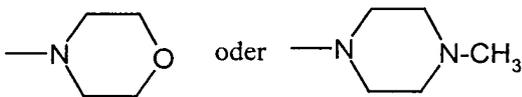
R^{17} Wasserstoffbedeutet und

R^{18} einen Rest der Formel $-\text{SO-R}^{23}$ bedeutet,

worin

R^{23} $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



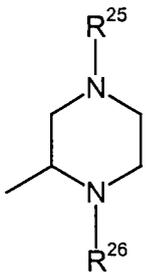
steht,

oder

R^4 für einen Rest der Formel

$-\text{NH-CO-R}^{24}$ steht,

worin R^{24} einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ Alkyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy-carbonyl bedeuten,

oder

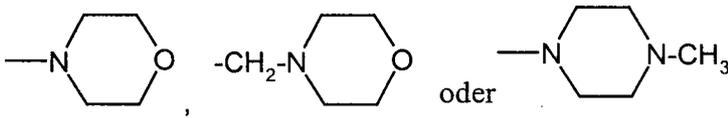
R^{24} $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy substituiert sein kann oder

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(\text{SO}_2)_b\text{-R}^{27}$ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R^{27} für einen Rest der Formeln



steht,

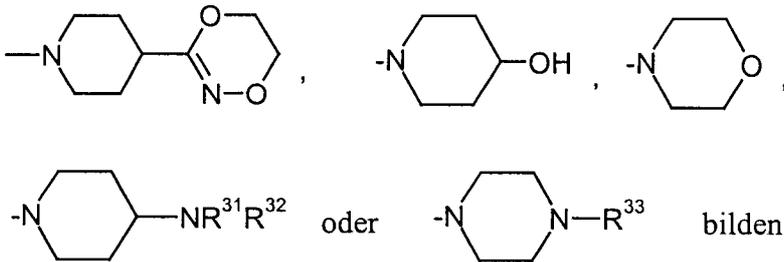
oder

R^4 für $(C_1\text{—}C_{12})$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln $\text{—NR}^{28}\text{R}^{29}$, —O—CO—R^{30} oder $\text{—P(O)\{O—[(C_1\text{—}C_6)\text{—Alkyl}]_2\}}$ substituiert ist, worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl bedeuten

R^{33} $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl, Benzyl, $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkoxy-carbonyl, $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkoxy substituiert ist,

und

R^{30} $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl bedeutet,

oder

$(C_1\text{—}C_{12})$ -Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydropyran-yl, $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder durch $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ oder —O—CO—R^{36} substituiert sein kann,

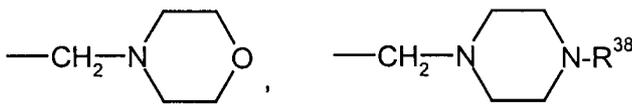
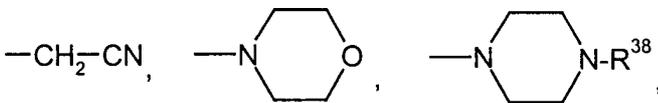
worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl bedeuten,

R^{36} $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl bedeutet, oder R^4 für einen Rest der Formel —CO—R^{37} steht,

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



$\text{—(CH}_2\text{)}_c\text{—NR}^{39}\text{R}^{40}$ oder $\text{—CH}_2\text{—P(O)(OR}^{41}\text{)(OR}^{42}\text{)}$ steht,

worin

R^{38} Wasserstoff oder $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl bedeutet,

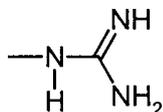
c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und $(C_1\text{—}C_6)$ -Alkyl bedeuten,

oder

R⁴ für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann, und/oder gegebenenfalls durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann, und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder



substituiert sein kann,
worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁵ (C₁-C₆)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

R⁴⁹ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, und deren Salze, Tautomeren, N-Oxide, Prodrugs und Hydrate sowie isomere Formen,

auch zur Herstellung von Arzneimitteln eignen, die zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist, eingesetzt werden.

[0008] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster 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 Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

[0009] Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

[0010] Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

[0011] Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

[0012] Als „Hydrate“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebervalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihy-

drate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

[0013] Als „Prodrugs“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

[0014] (C₁-C₁₂)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

[0015] (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0016] C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

[0017] Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Alkoxy-carbonyl.

[0018] (C₆-C₁₂)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl.

[0019] 5- bis 6-gliedriger, aromatischer oder gesättigter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht entweder für einen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist; beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, wobei Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind, oder für einen gesättigten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C₅-C₆)-Cycloalkylrest, wie oben definiert; beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl wobei Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl bevorzugt sind.

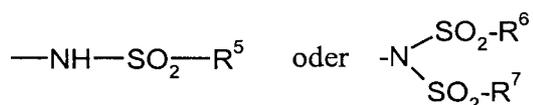
[0020] Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R² für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

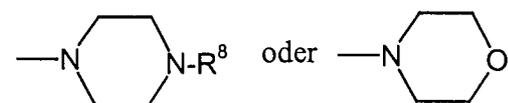
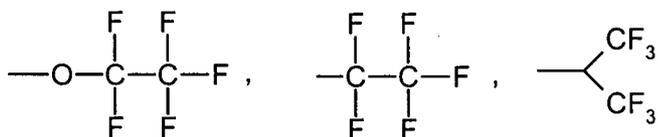
R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln



steht, worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



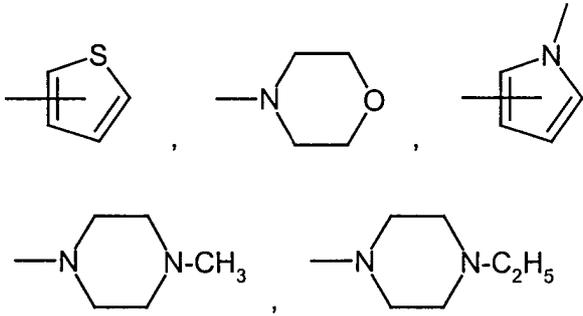
substituiert ist, worin

R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

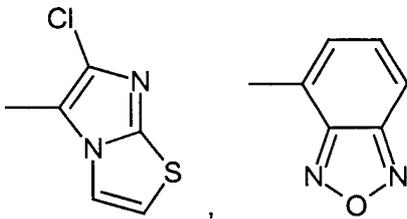
oder

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halo-

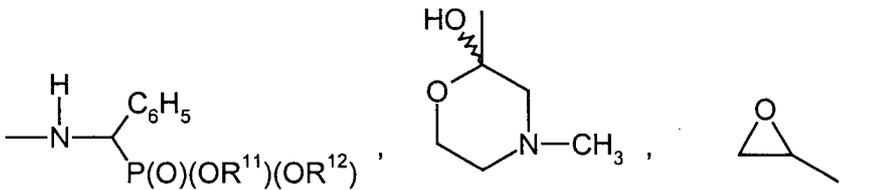
gen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist
 oder
 R⁵ Chinolyl oder einen Rest der Formeln



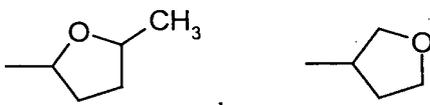
bedeutet,
 der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann
 oder R⁵ einen Rest der Formeln



oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
 worin
 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,
 oder
 R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln

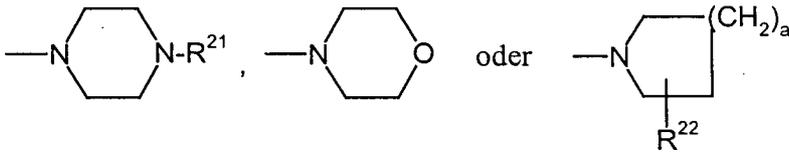


-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,
 worin
 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,
 R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
 R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl
 oder durch einen Rest der Formel NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,
 worin
 R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch
 Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,
 oder
 R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,
 worin
 R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls
 durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,
 worin
 R¹⁹ und R²⁰ gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten
 oder

R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



bilden,

worin

R^{21} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R^{22} Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^{17} und/oder R^{18} Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch $-SCF_3$ substituiert ist

oder

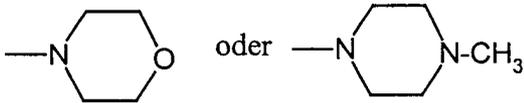
R^{17} Wasserstoff bedeutet und

R^{18} einen Rest der Formel $-SO_2-R^{23}$ bedeutet,

worin

R^{23} (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



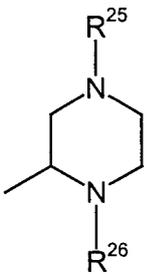
steht,

oder

R^4 für einen Rest der Formel $-NH-CO-R^{24}$ steht,

worin

R^{24} einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl bedeuten,

oder

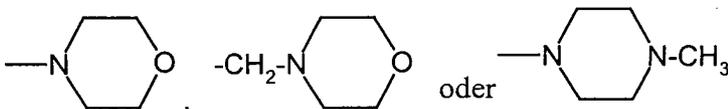
R^{24} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann oder

(C_1-C_4) -Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(SO_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R^{27} für einen Rest der Formeln



steht,

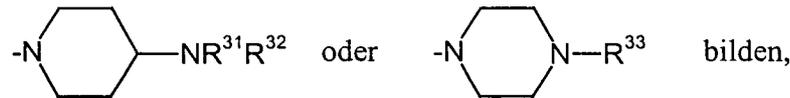
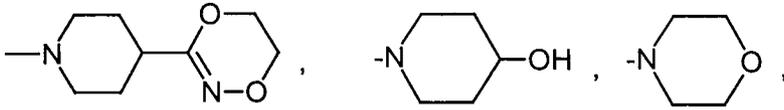
oder

R^4 für (C_1-C_{11}) -Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-NR^{28}R^{29}$, $-O-CO-R^{30}$ oder $-P(O)\{O-[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\}_2$ substituiert ist, worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten

R^{33} (C_1-C_4) -Alkyl, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_4) -Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

und

R^{30} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

oder

(C_1-C_{11}) -Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln $NR^{34}R^{35}$ oder $-O-CO-R^{36}$ substituiert sein kann,

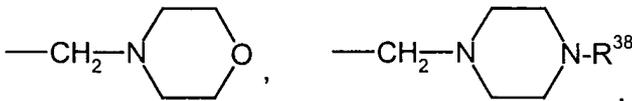
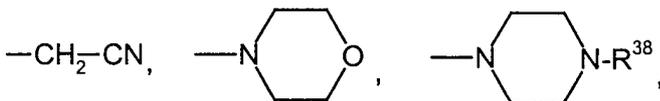
worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

R^{36} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

oder

R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht, worin R^{37} für einen Rest der Formeln



$-(CH_2)_c-NR^{39}R^{40}$ oder $-CH_2-P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ steht,

worin

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

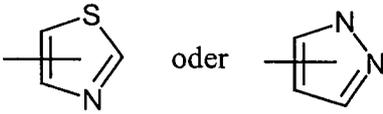
c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

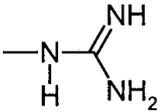
oder

R^4 für einen Rest der Formel



steht,

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann, und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann, und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder



substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁵ (C₁-C₅)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₅)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

R⁴⁹ (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

und ihre N-Oxide und/oder Tautomeren sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

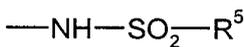
[0021] Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

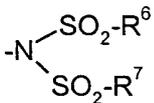
R² für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln



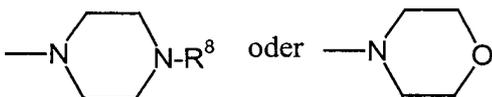
oder



steht,

worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Akryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

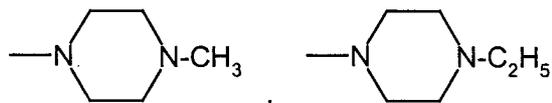
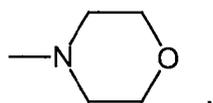
R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist

oder

R⁵ einen Rest der Formeln



bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

oder

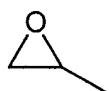
R⁵ einen Rest der Formel -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



oder -CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -N¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

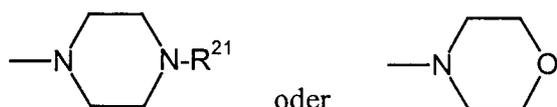
R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

oder

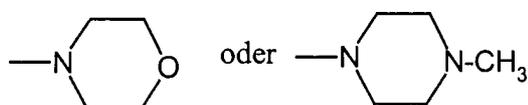
R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



steht,

oder

R^4 für einen Rest der Formel

$-NH-CO-R^{24}$ steht,

worin

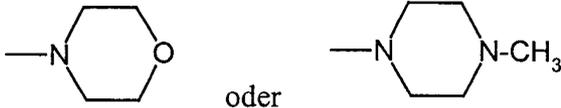
R^{24} (C_1-C_4)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann oder

(C_1-C_4)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(SO_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R^{27} für einen Rest der Formeln



steht,

oder

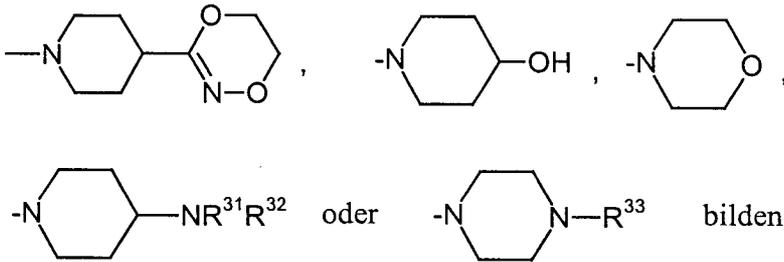
R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-NR^{28}R^{29}$ oder $-O-CO-R^{30}$ substituiert ist,

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C_1-C_4)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl bedeuten

R^{33} (C_1-C_4)-Alkyl, Benzyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_4)-Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert ist,

und

R^{30} (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet,

oder

(C_1-C_6)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

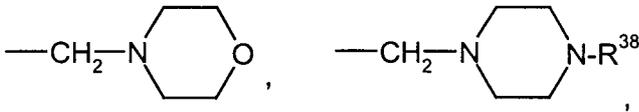
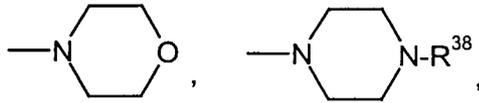
worin

oder

R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht,

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



oder $-(\text{CH}_2)_c\text{-NR}^{39}\text{R}^{40}$ steht,

worin

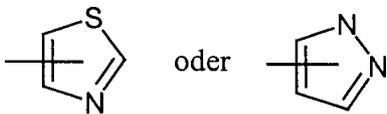
R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R⁴ für einen Rest der Formel



steht,

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷ oder -CO-R⁴⁸ substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

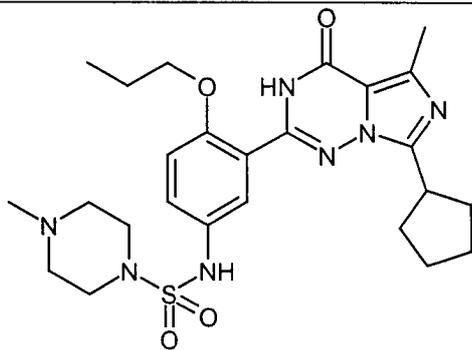
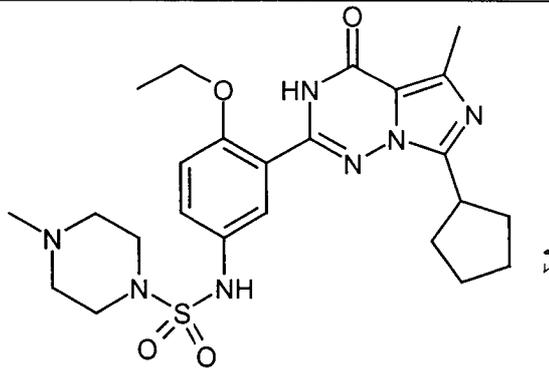
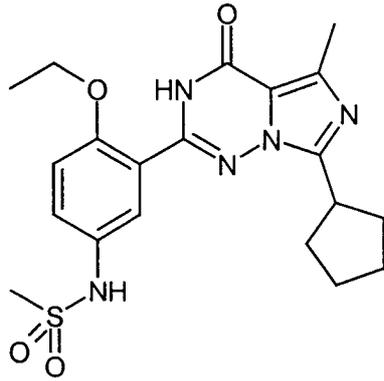
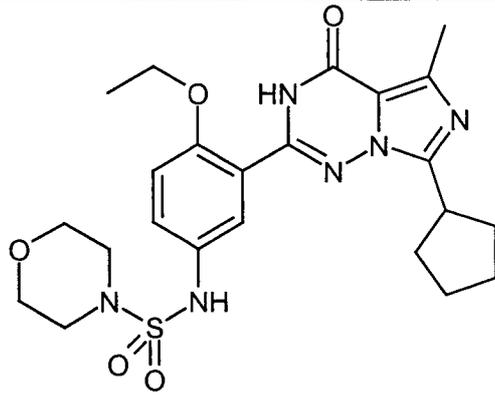
R⁴⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

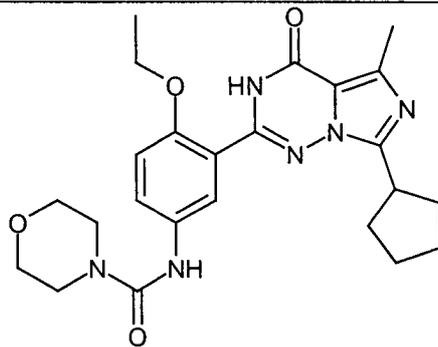
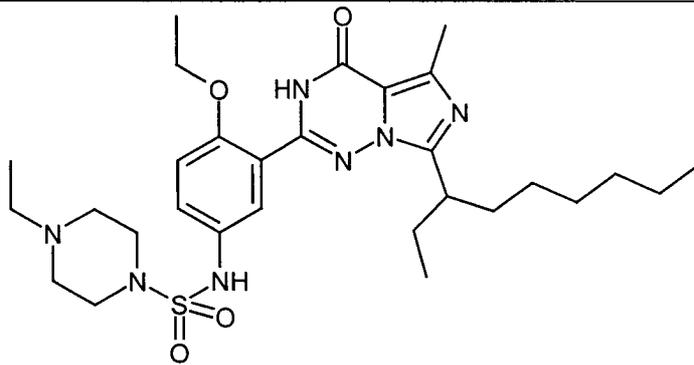
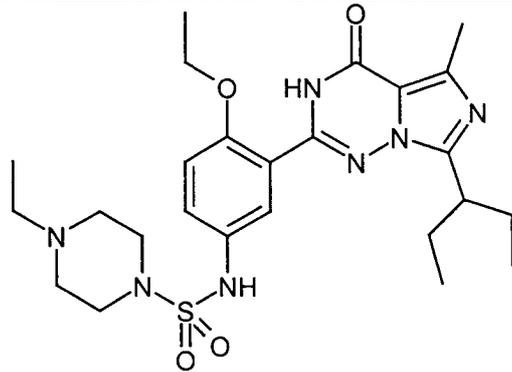
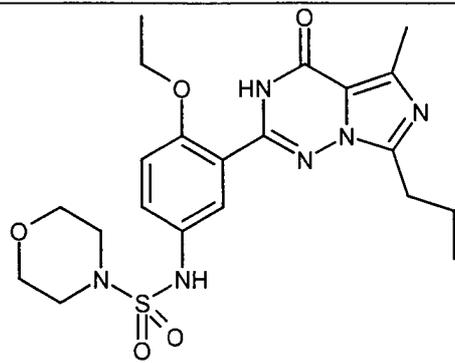
R⁴⁷ Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

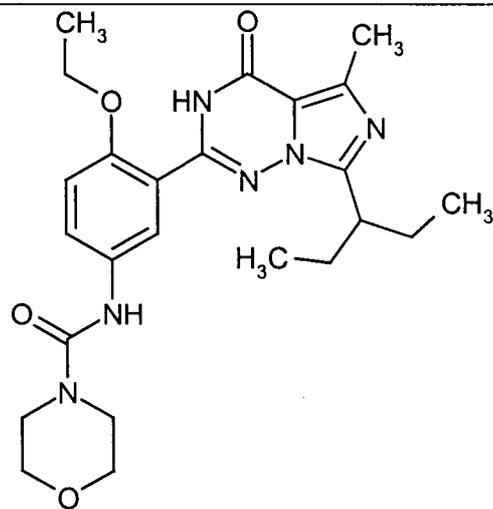
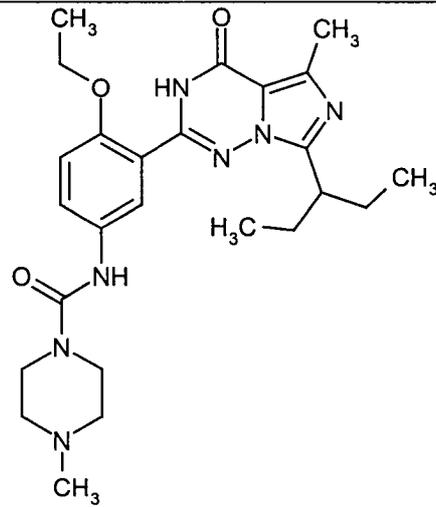
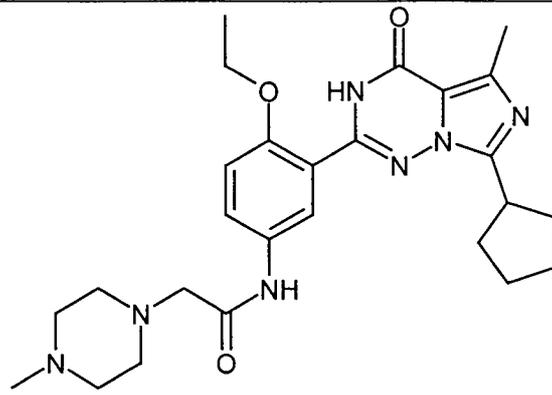
R⁴⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

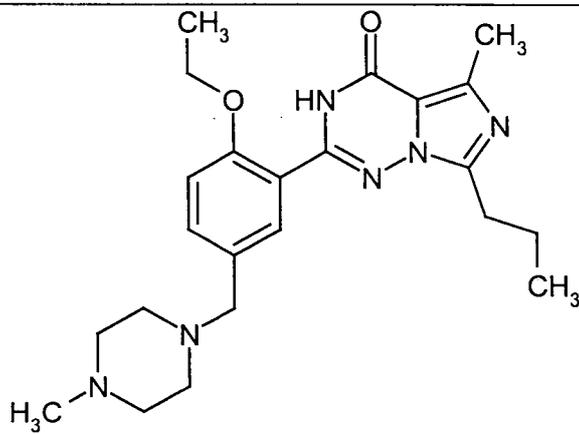
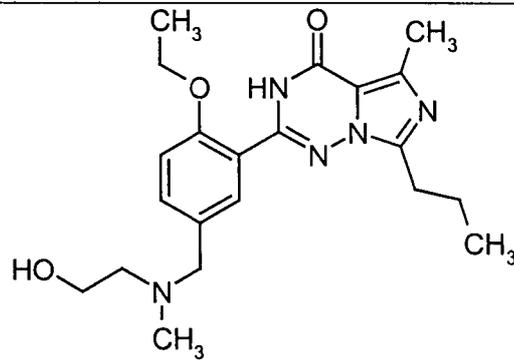
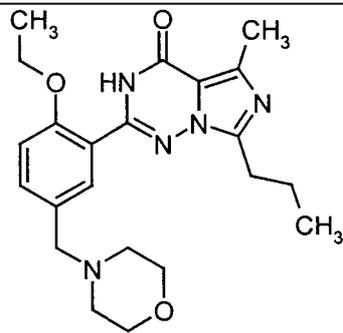
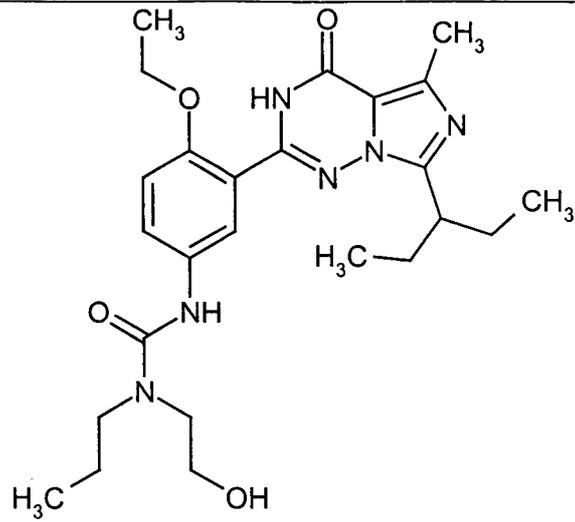
und ihre N-Oxide und/oder Tautomeren sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

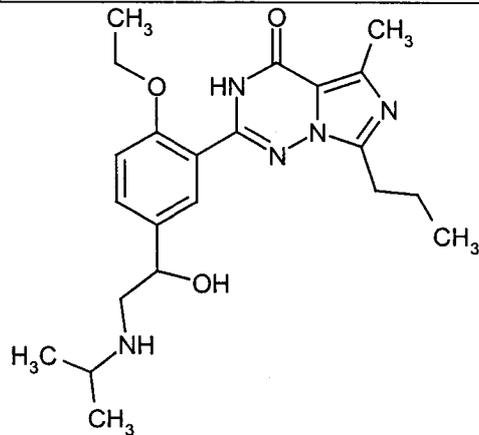
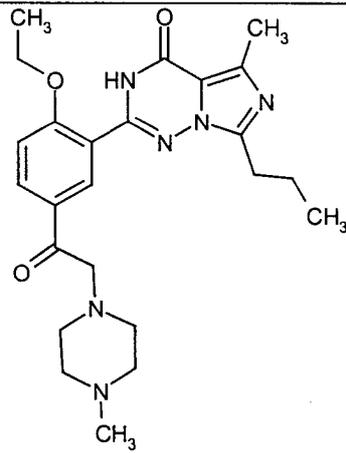
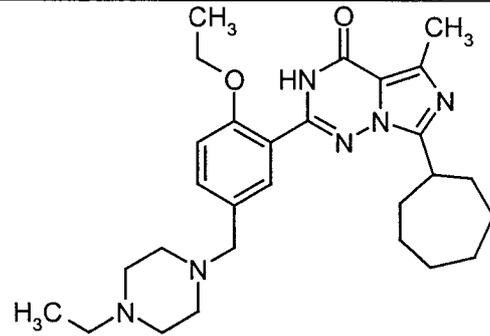
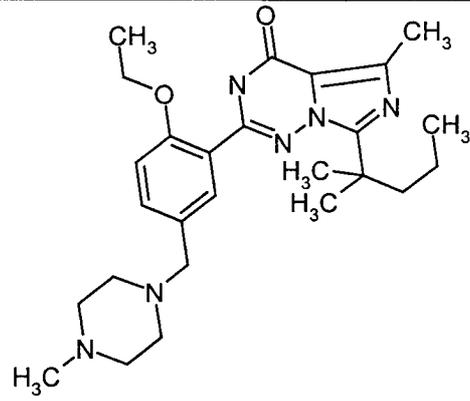
[0022] Ganz besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

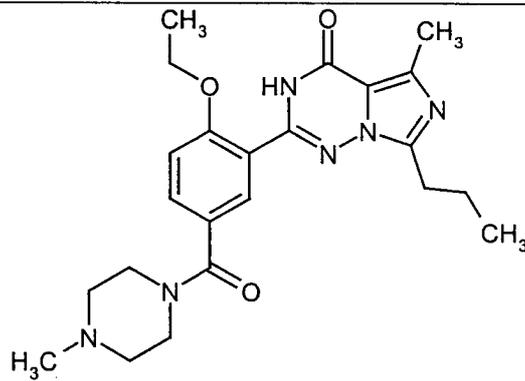
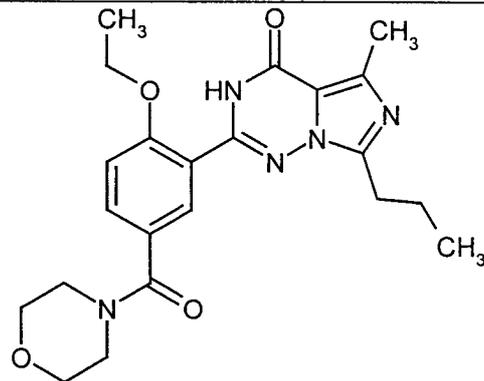
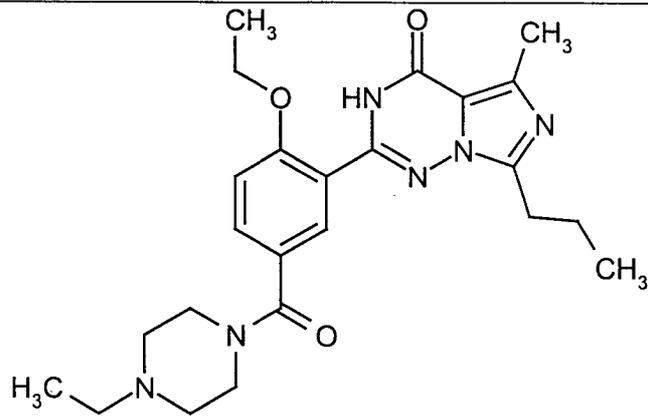












und ihre Tautomeren und/oder N-Oxide sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

[0023] Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen und ihre Herstellung sind in der WO-A-01/64677 beschrieben. Auf die Offenbarung der WO-A-01/64677 wird ausdruecklich Bezug genommen.

[0024] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der allgemeine Formel (I) sind geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der cGMP-metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von cGMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

[0025] Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthaelt, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann.

[0026] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Imidazotriazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion,

zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Stoerungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilitaet, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedaechnisleistung, insbesondere wenn die Stoerung eine Folge von Demenz ist. [0027] Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

[0028] Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbarbare PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die cGMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, *Biochemical Pharmacology*, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. *Biochemical Pharmacology* Vol. 35 1743-1751 (1986).

[0029] Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 μl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq ^3H eAMP oder ^3H cGMP enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat ^3H cAMP verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca^{2+} -Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch 1 μM CaCl_2 und 0,1 μM Calmodulin zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 μl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 μl des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die Spaltprodukte "online" mit einem Durchflussszintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [^3H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [^3H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE II wurde der [^3H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10^{-6} M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE I wurden 10^{-7} M Calmodulin und 1 μM CaCl_2 zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [^3H] cGMP SPA assay gemessen.

Objekt-Wiedererkennungstest

[0030] Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedaechnistest. Er misst die Faehigkeit von Ratten (und Maeusen), zwischen bekannten und unbekanntem Objekten zu unterscheiden.

[0031] Der Test wurde wie beschrieben durchgefuehrt: Blokland et al, *Neuro Report* 1998, 9, 4205; Ennaceur et al, *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur et al, *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136.

[0032] Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

[0033] Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an normotonen und an SH-Ratten und an Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

[0034] Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

[0035] Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

[0036] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.B. perlingual, sublingual, conjunctival, otisch, buccal, intravenös, nasal, rektal, inhalativ oder als Implantat.

[0037] Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg – 20 mg/kg verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z. B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg – 0,5 mg/kg sinnvoll.

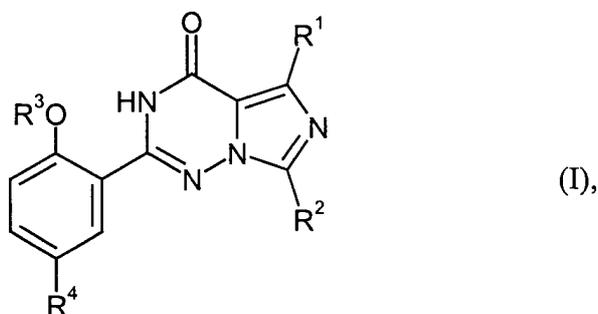
[0038] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten 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.

[0039] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

[0040] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keineswegs beschränken sollen.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



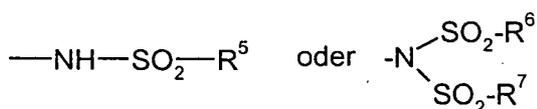
in welcher

R¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

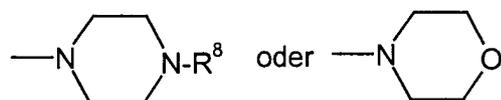
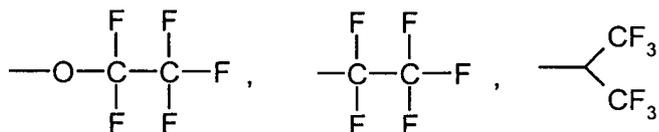
R⁴ für einen Rest der Formeln



steht,

worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

oder

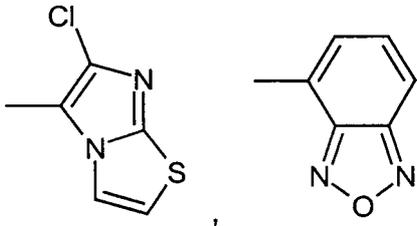
R⁵, R⁶ und/oder R⁷ (C₆-C₁₂)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist

oder

R⁵ Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann

oder

R⁵ einen Rest der Formeln

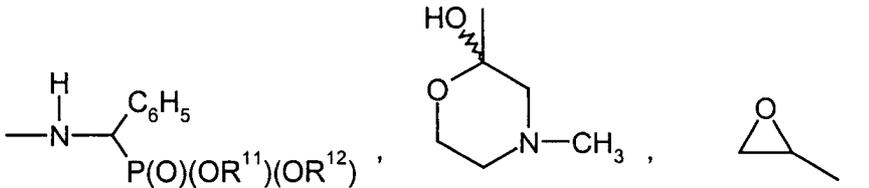


oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet, worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

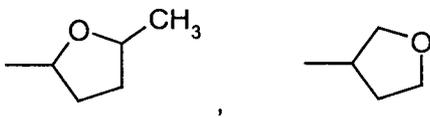
worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht, worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln

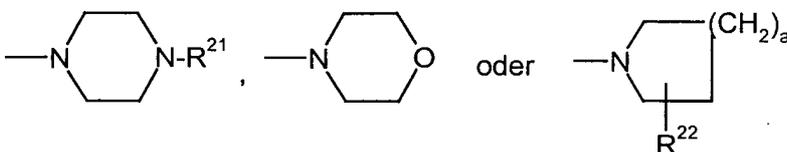


oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,

worin R¹⁹ und R²⁰ gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



bilden,

worin

R^{21} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R^{22} Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^{17} und/oder R^{18} (C_6-C_{12}) -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluorethyl oder durch $-SCF_3$ substituiert ist

oder

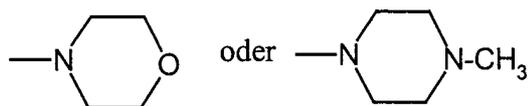
R^{17} Wasserstoff bedeutet und

R^{18} einen Rest der Formel $-SO_2-R^{23}$ bedeutet,

worin

R^{23} (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_6-C_{12}) -Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



steht,

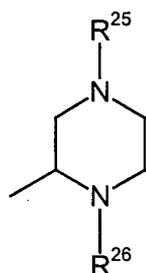
oder

R^4 für einen Rest der Formel

$-NH-CO-R^{24}$ steht,

worin

R^{24} einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl bedeuten,

oder

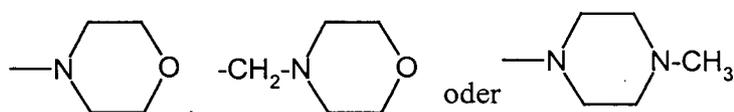
R^{24} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_6-C_{12}) -Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann oder

(C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(SO_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R^{27} für einen Rest der Formeln



steht,

oder

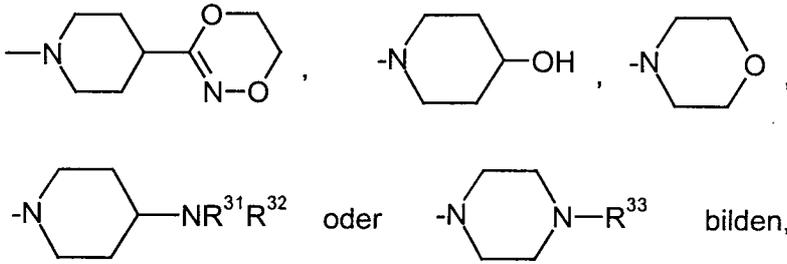
R^4 für (C_1-C_{12}) -Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-NR^{28}R^{29}$, $-O-CO-R^{30}$ oder $-P(O)\{O-[(C_1-C_6)-Alkyl]\}_2$ substituiert ist,

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten

R^{33} (C_1-C_6)-Alkyl, Benzyl, (C_1-C_6)-Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6)-Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1-C_6)-Alkoxy substituiert ist,

und

R^{30} (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet,

oder

(C_1-C_{12})-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyryl, (C_1-C_6)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C_1-C_6)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln $NR^{34}R^{35}$ oder $-O-CO-R^{36}$ substituiert sein kann,

worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten,

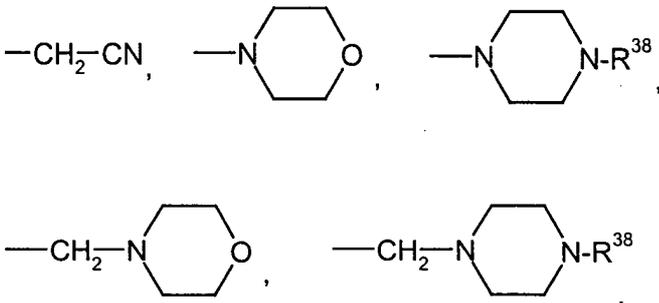
R^{36} (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet,

oder

R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht,

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



$-(CH_2)_c-NR^{39}R^{40}$ oder $-CH_2-P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ steht,

worin

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

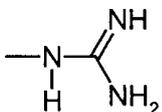
R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_6)-Alkyl bedeuten,

oder

R^4 für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Pyrrol oder durch (C_1-C_{12})-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch $-NR^{43}R^{44}$, $-NH-CO-CO-R^{45}$, $-NH-CO-R^{46}$, $-NH-CO-CH_2-R^{47}$, $-CO-R^{48}$ oder



substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁵ (C₁-C₆)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

R⁴⁹ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

und deren Salze, Tautomeren, N-Oxide, Prodrugs und Hydrate sowie isomere Formen,

zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

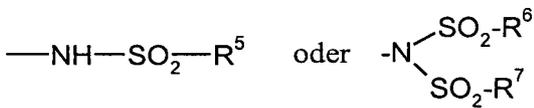
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R² für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

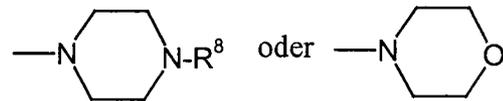
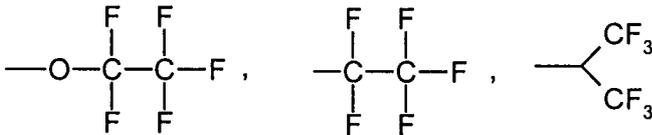
R⁴ für einen Rest der Formeln



steht,

worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

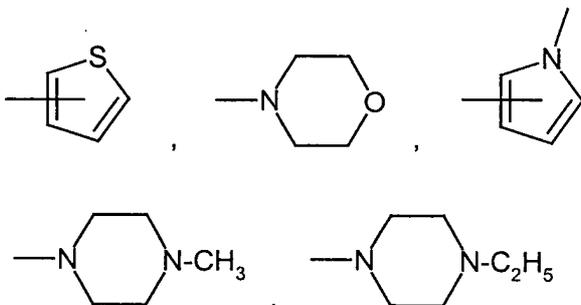
R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist

oder

R⁵ Chinolyl oder einen Rest der Formeln

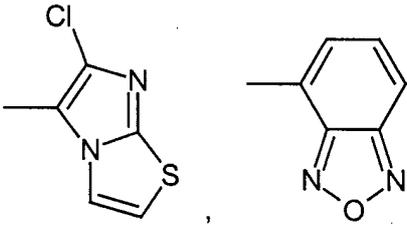


bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

oder

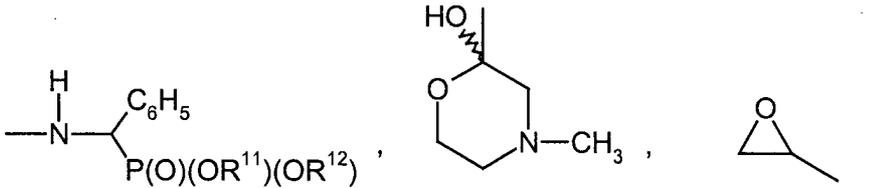
R⁵ einen Rest der Formeln



oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, oder R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

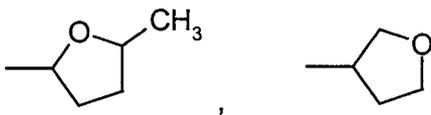
R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



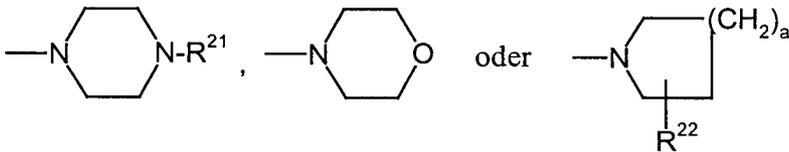
oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,

worin

R¹⁹ und R²⁰ gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R²² Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

oder

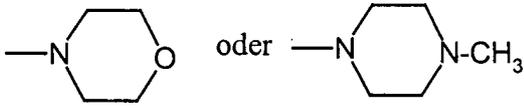
R^{17} Wasserstoff bedeutet und

R^{18} einen Rest der Formel $-\text{SO}_2-\text{R}^{23}$ bedeutet,

worin

R^{23} (C_1 - C_4)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



steht,

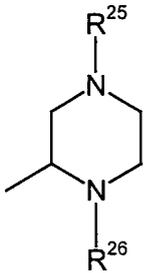
oder

R^4 für einen Rest der Formel

$-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{24}$ steht,

worin

R^{24} einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl bedeuten,

oder

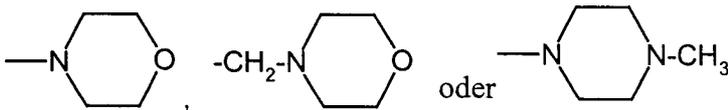
R^{24} (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert sein kann oder

(C_1 - C_4)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(\text{SO}_2)_b-\text{R}^{27}$ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R^{27} für einen Rest der Formeln



steht,

oder

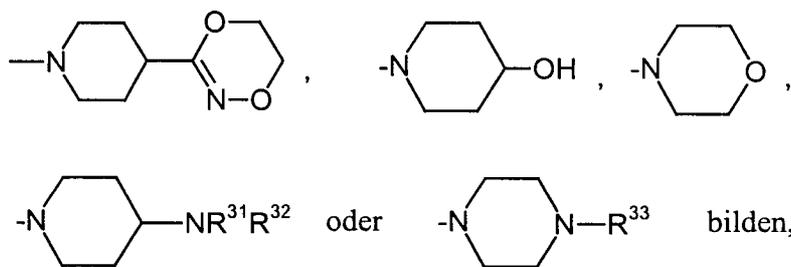
R^4 für (C_1 - C_{11})-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{30}$ oder $-\text{P}(\text{O})\{\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}]\}_2$ substituiert ist,

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten

R^{33} (C_1 - C_4)-Alkyl, Benzyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl, (C_1 - C_4)-Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert ist,

und

R^{30} (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet,

oder (C_1 - C_{11})-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbo-nyl oder durch (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln $NR^{34}R^{35}$ oder $-O-CO-R^{36}$ substituiert sein kann,

worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten,

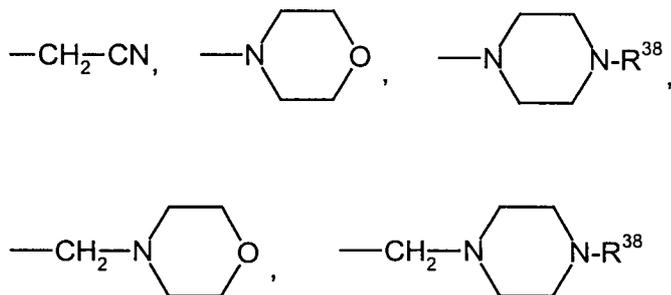
R^{36} (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet,

oder

R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht,

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



$-(CH_2)_c-NR^{39}R^{40}$ oder $-CH_2-P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ steht,

worin

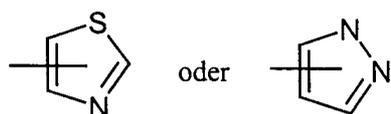
R^{38} Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet, c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten,

oder

R^4 für einen Rest der Formel

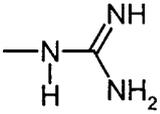


steht,

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrol oder durch (C_1 - C_{12})-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch $-NR^{43}R^{44}$, $-NH-CO-CO-R^{45}$, $-NH-CO-R^{46}$ $-NH-CO-CH_2-R^{47}$, $-C-R^{48}$ oder



substituiert sein kann,

worin

R^{43} und R^{44} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R^{45} (C_1-C_5) -Alkoxy bedeutet,

R^{46} (C_1-C_5) -Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R^{47} Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder einen Rest der Formel $-O-CO-R^{49}$ bedeutet,

worin

R^{49} (C_1-C_3) -Alkyl bedeutet

R^{48} einen Rest der Formel $-CH_2-CN$ oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

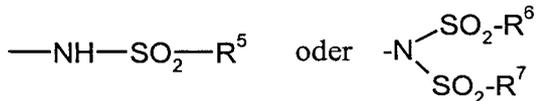
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei in der allgemeinen Formel (I)

R^1 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^2 für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C_1-C_{10}) -Alkyl steht,

R^3 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

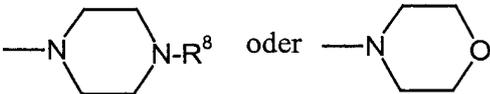
R^4 für einen Rest der Formeln



steht,

worin

R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C_1-C_4) -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

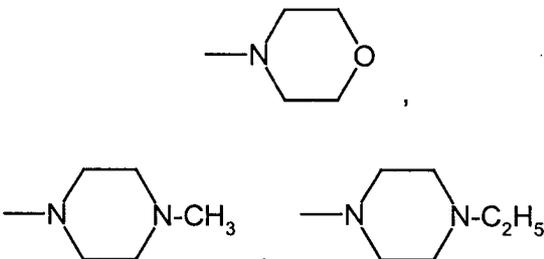
R^8 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

R^5 , R^6 und/oder R^7 Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist

oder

R^5 einen Rest der Formeln



bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann

oder

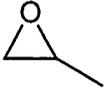
R^5 einen Rest der Formel $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

worin

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



oder

-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

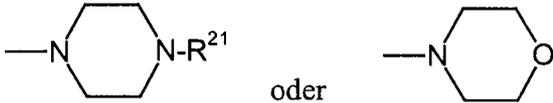
R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

oder

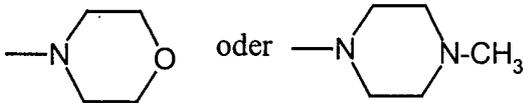
R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



steht,

oder

R⁴ für einen Rest der Formel

-NH-CO-R²⁴ steht,

worin

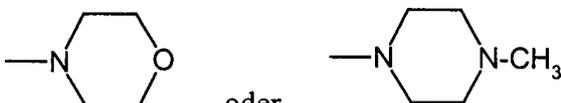
R²⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln



steht,

oder

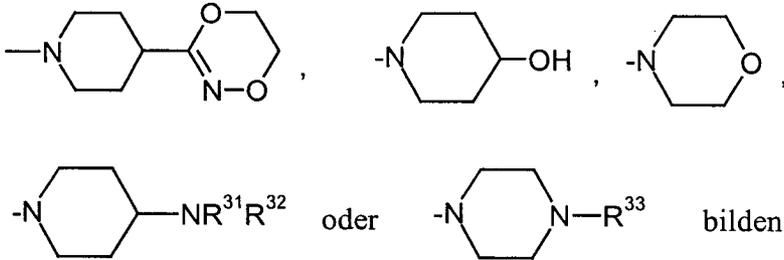
R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-NR^{28}R^{29}$ oder $-O-CO-R_{30}$ substituiert ist,

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten

R^{33} (C_1-C_4) -Alkyl, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_4) -Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

und

R^{30} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

oder

(C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,

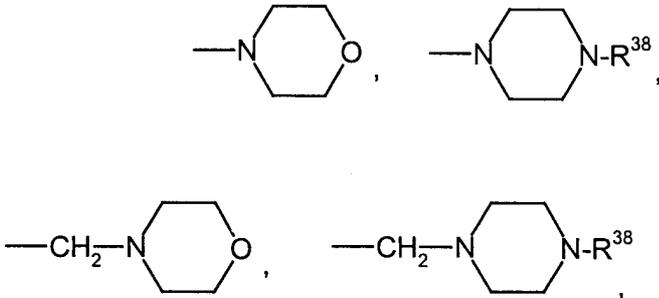
worin

oder

R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht,

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



oder $-(CH_2)_c-NR^{39}R^{40}$ steht,

worin

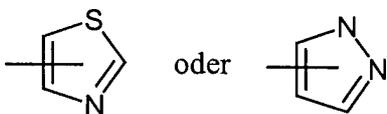
R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^4 für einen Rest der Formel



steht,

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch

Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,
und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,
und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NR-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷ oder -CO-R⁴⁸ substituiert sein kann,
worin

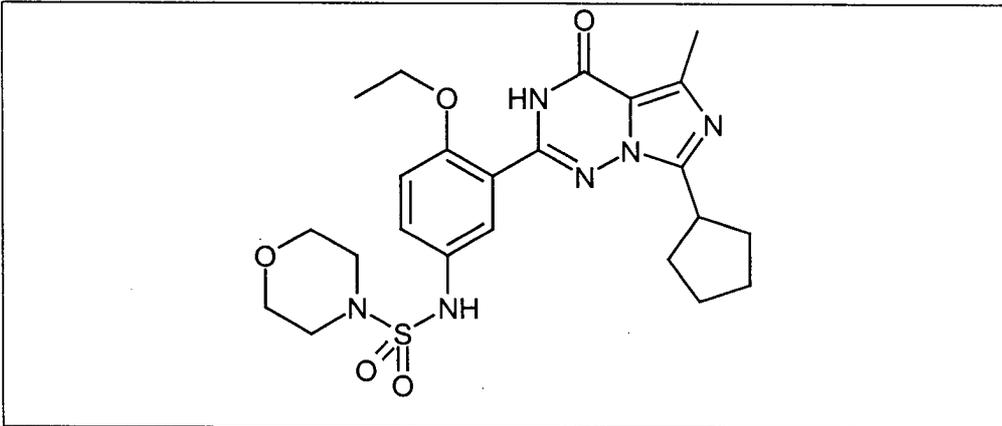
R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

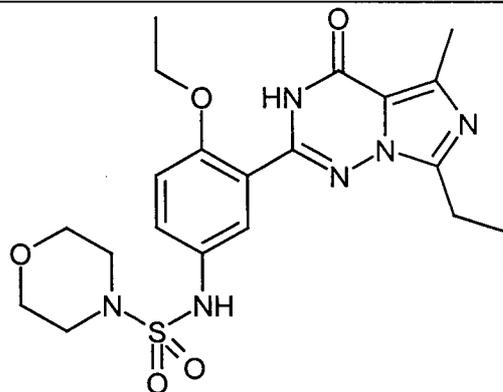
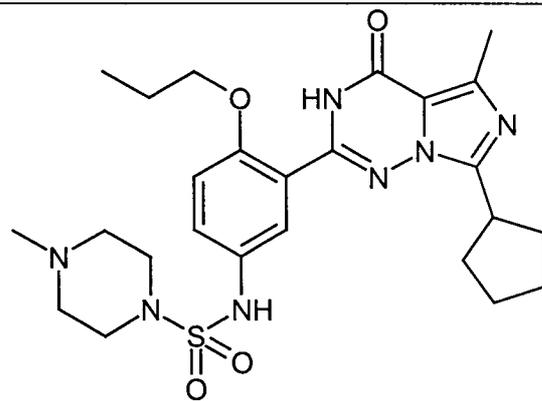
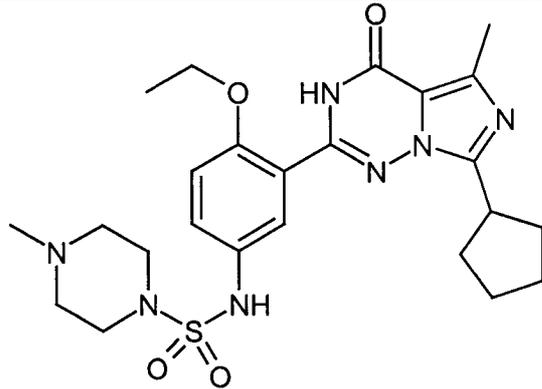
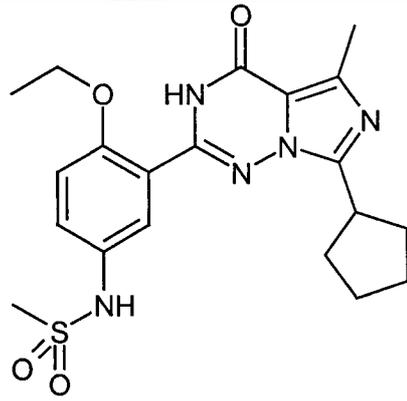
R⁴⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

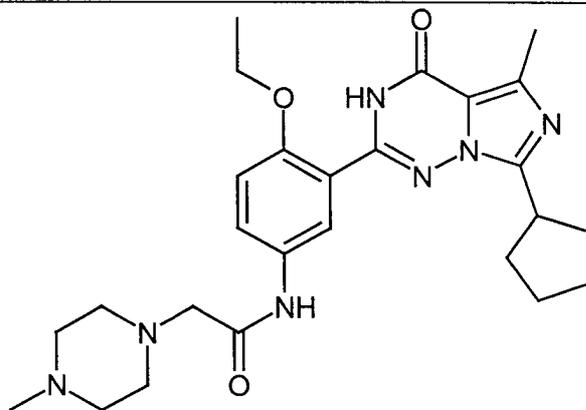
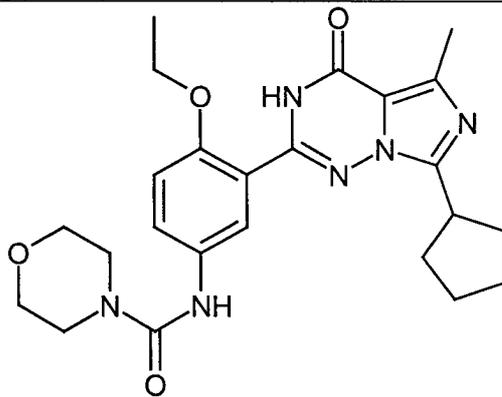
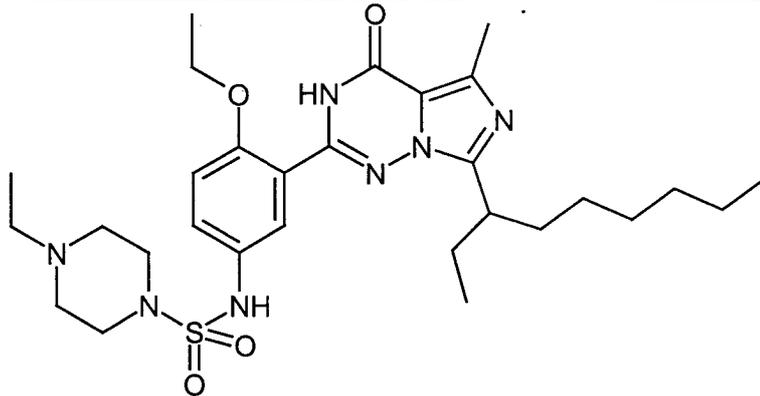
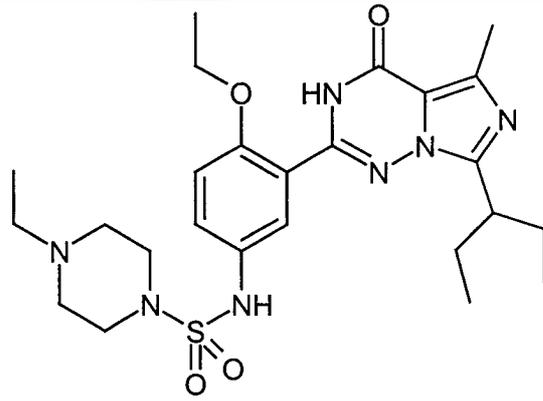
R⁴⁷ Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

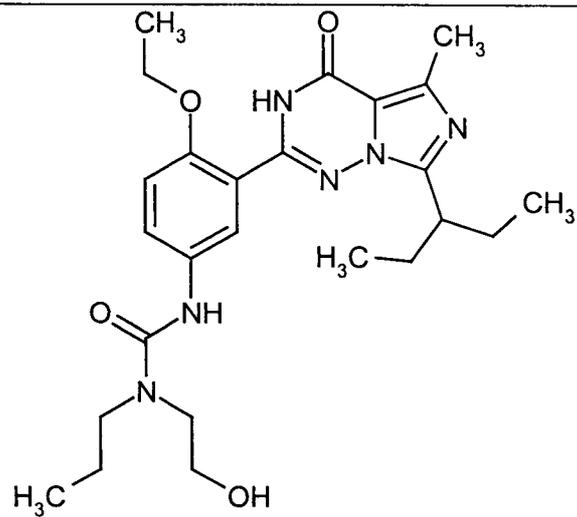
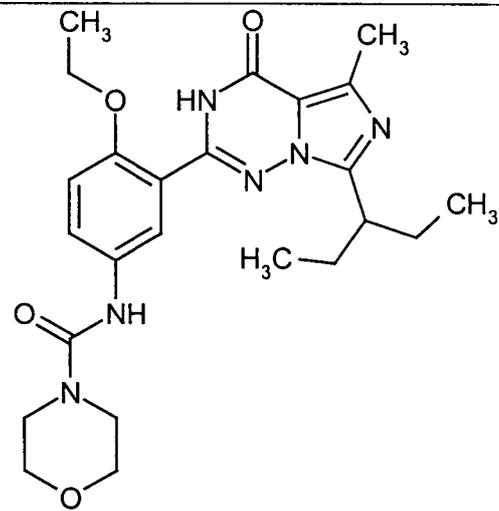
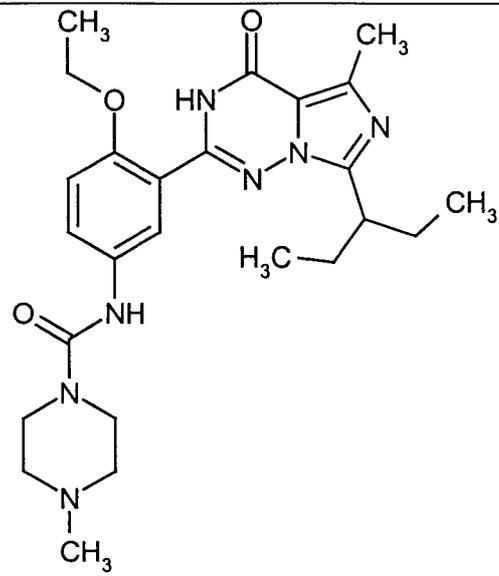
R⁴⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

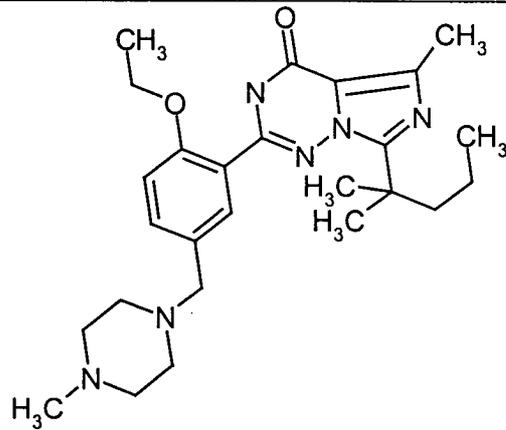
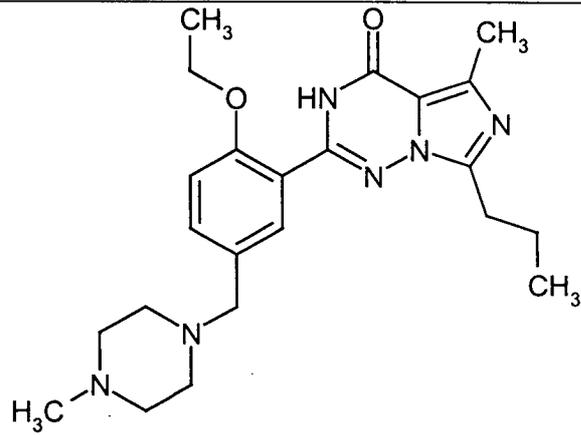
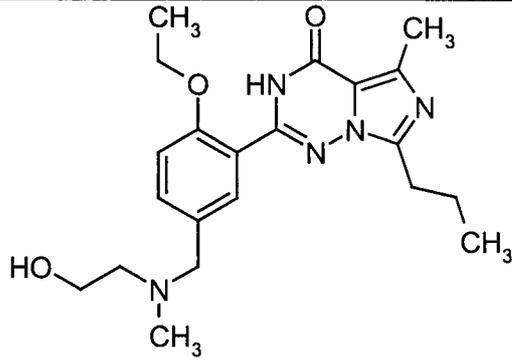
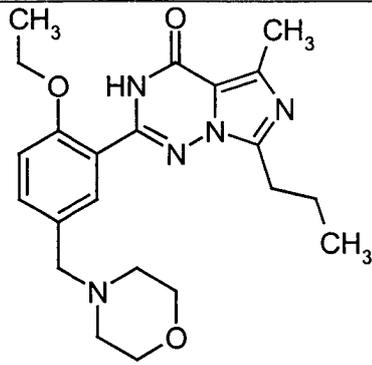
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

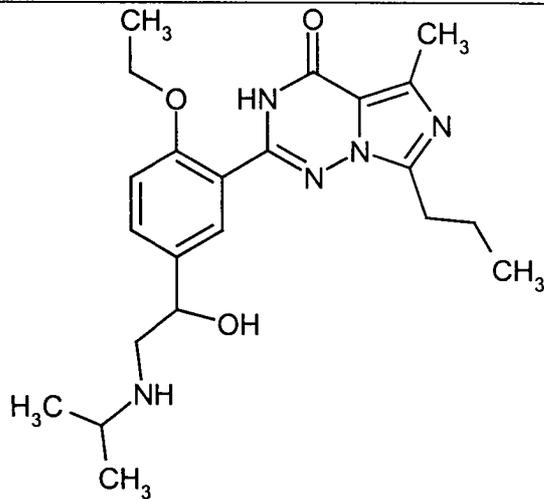
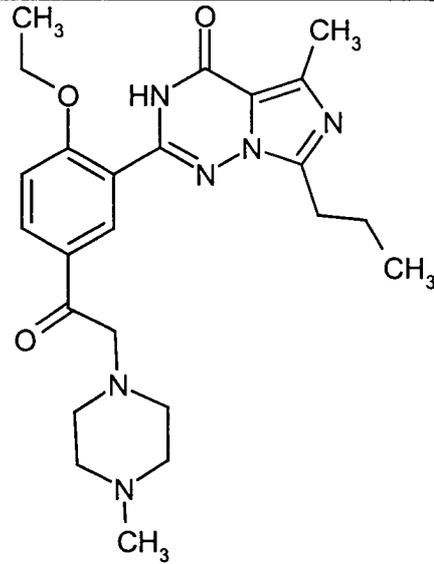
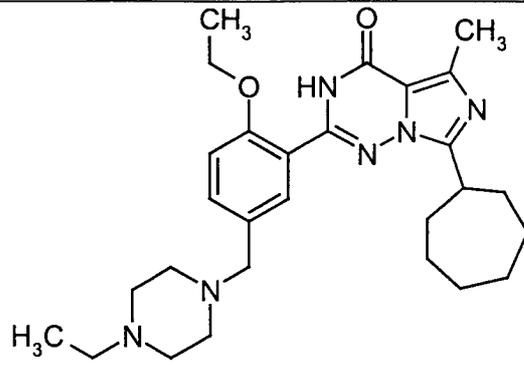


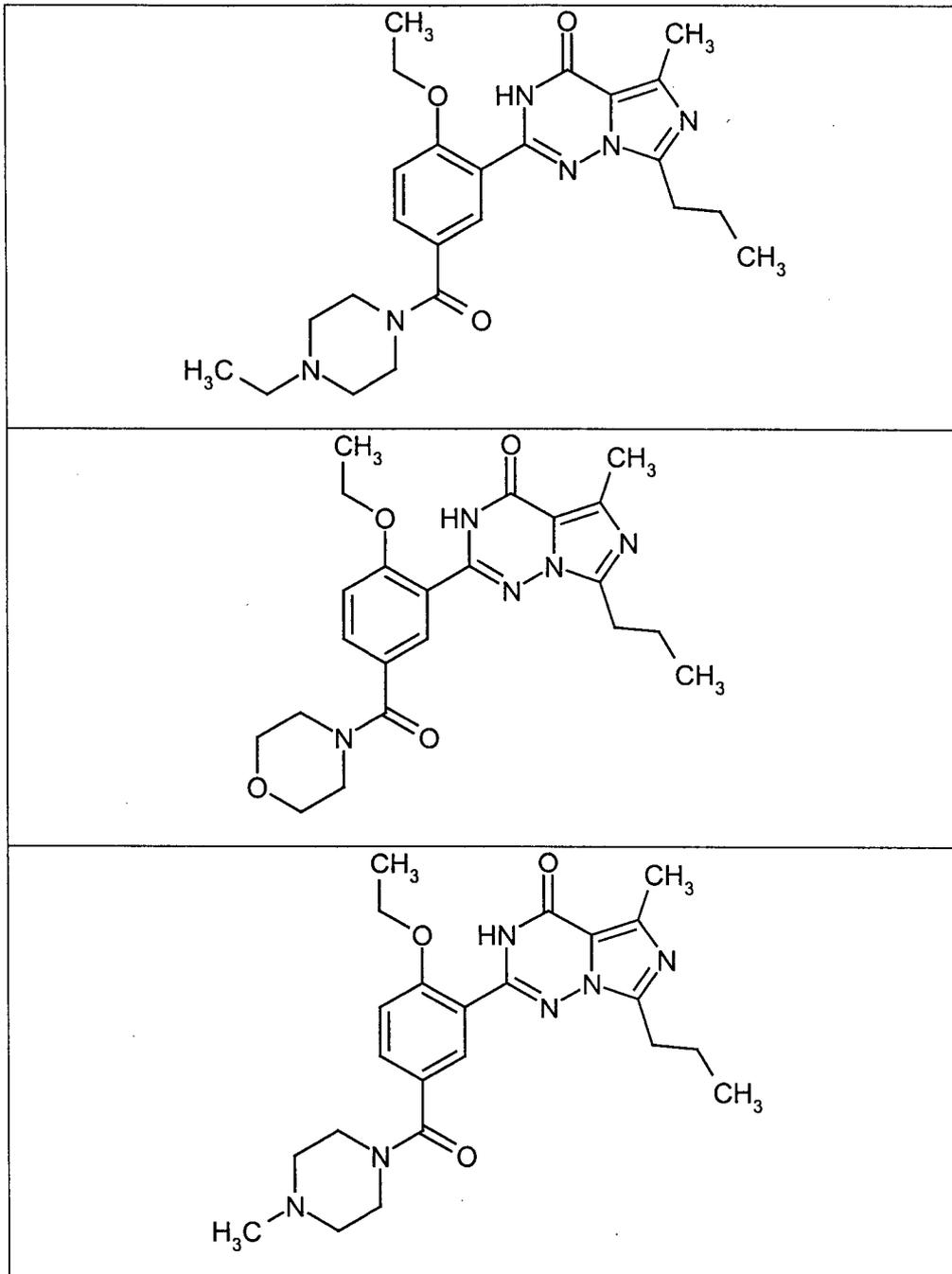












und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

5. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

6. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen durch eine Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung des Krankheitsbildes erreicht werden kann.

7. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomoöser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, zur Behandlung

DE 102 29 778 A1 2004.01.29

von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Präeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen