Adenosin A1 Agonisten als Arzneimittel gegen Nierenerkrankungen

Die vorliegende Anmeldung betrifft selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor Agonisten der Formel (I) und ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nierenerkrankungen (Primärerkrankung und Sekundärerkrankung) mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen.

Weiterhin betrifft die vorliegende Anmeldung selektive partielle Adenosin A1 Agonisten der Formel (I) und ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention von chronischen Nierenerkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen.

Die Nieren stellen im Körper ein wichtiges Regulationssystem für Entgiftung (Ausscheidung harnpflichtiger Stoffwechselabfallprodukte, u.a. Creatinin, Harnstoff und Harnsäure), Elektrolythaushalt (wie Natrium, Calcium, Kalium und Phosphor), Regulation des Blut-pHs und des Flüssigkeitshaushaltes, Regulation des Blutdruckes (u.a. über Volumenregulation, Modulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems), für Hormonproduktion (u.a. Erythropoetin und Vitamin D) und für den Knochenstoffwechsel dar. Ein Versagen der Niere hat demensprechend weitreichende Konzequenzen für den gesamten Organismus.

Nierenversagen bzw. Nierenerkrankungen können dabei differenziert werden in akute, reversible und chronische, irreversible Formen, unabhängig, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Form der Erkrankung (Co-Morbidität) handelt. Je nach Auslöser, Dauer und Schweregrad des akuten Nierenversagen bzw. der akuten Nierenerkrankung ist eine Manifestation in ein chronisches Nierenversagen bzw. eine chronische Nierenerkrankung wahrscheinlich.

Der häufigste Auslöser für ein akutes Nierenversagen bzw. Nierenerkrankungen ist eine Minderdurchblutung der Nieren, z.B. infolge eines akuten Volumenverlustes (u.a. Blutverlust, Flüssigkeitsmangel), eines Blutdruckabfalls mit vermindertem renalem Perfusionsdruck (z.B. im Rahmen einer akuten und/oder dekompensierten Herzinsuffizienz) und/oder eines Verschlusses der Nierengefäße (u.a. durch Stenosen und/oder Thromben und/oder Embolien in den Nierenarterien und/oder -venen). Weiterhin führen entzündliche Erkrankungen (Glomerulonephritis), Medikamente in hoher Dosierung und/oder Dauer wie Antibiotika, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) und Zytostatika, aber auch Schwermetalle, Alkohol und Röntgenkonstrastmittel zu akuten Nierenschädigungen.

Die häufigsten Auslöser für ein chronisches Nierenversagen bzw. Nierenerkrankungen (dauerhafter, langsam fortschreitender Funktionsverlust der Nieren über Monate und Jahre) sind neben dem akuten Nierenversagen bzw. einer akuten Nierenerkrankung, u. a. langjähriger Diabetes mellitus, Bluthochdruck (arterielle Hypertonie), Nierenentzündungen (Glomerulonephritis), wiederholte Nierenbeckenentzündungen (Pyelonephritis), Hypovolämie, Nierenarterienstenose, hepatorenales Syndrom und/oder Herzinsuffizienz.

Die funktionell kleinste Einheit in der Niere ist das Nephron, bestehend aus Glomerulus/Bowman'sche Kapsel, dem proximalen Tubulus, der Henle-Schleife, dem distalen Tubulus und dem Sammelrohr, wobei in all diesen Abschnitten des Nephrons diverse Transport- und Diffusionsprozesse ablaufen, die der Filtration, Resorption und Sekretion von harnpflichtigen Substanzen, Ionen und Wasser dienen. Die Filtration erfolgt in den Glomeruli, wobei die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) über den Gefäßwiderstand (= Fitrationsdruck) des Vas afferens (zuführende Arteriole des Glomerulus) und des Vas efferens (abführende Arteriole des Glomerulus) reguliert wird. Myogene Mesangialzellen in der Matrix des Glomerulus stehen in direktem Kontakt mit der glomerulären Basalmembran und beeinflussen über deren Kontraktion oder Relaxation das Kapillarbett des Glomerulums und damit die GFR. Mesangialzellen spielen jedoch nicht nur eine physiologische Rolle bei der Regulation des Kapillarbettes sondern auch eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Nierenerkrankungen, da ihre Fehlfunktion einhergeht mit der Freisetzung von pro-inflammatorischen, pro-proliferativen und pro-fibrotischen Faktoren, die je nach Art, Dauer und Ausmass entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer funktionellen und/oder strukturellen, reversiblen und/oder irreversiblen Schädigung der Niere nehmen können, wie z.B. im Falle der Glomerulonephritis und/oder Glomerulosklerose.

Adenosin, ein Purin-Nukleosid, ist in allen Zellen vorhanden und wird unter einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Stimuli freigesetzt. Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Als „Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Rezeptor Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Rezeptor Antagonisten).

Die Wirkungen dieser Adenosin-Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration, während die Bindung des Adenosins an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme der intrazellulären cAMP-Konzentration bewirkt.

Im Herz-Kreislaufsystem führt die Aktivierung von A1-Rezeptoren durch spezifische A1-Agonisten zu einer frequenzabhängigen Senkung der Herzfrequenz, negative Inotropie und Protektion des Herzens vor Ischämie („pre-conditioning") ohne einen Einfluss auf den systemischen Blutdruck zu haben. Selektive A1-Agonisten könnten somit unter anderem für die Behandlung von Angina pectoris und Vorhofflimmern geeignet sein (s. Übersichtsartikel, I. Giorgi, P. Nieri, Expert. Opin. Ther. Patents 2008, 18: 677-691) sowie, aufgrund nachgewiesener kardioprotektiver Eigenschaften, für die Behandlung und Organprotektion bei akutem Myokardinfarkt, akutem Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, Bypass Operationen, Herzkatheteruntersuchungen und Organtrans-

plantationen genutzt werden (K. Zimmermann et al. Clin Res Cardiol 2011, 100 (Suppl 1) P1692; B. Albrecht-Küpper et al. Purinergic Signalling 2012, (Suppl 1): S91-S99).

Neben dem Herzen werden A1 Rezeptoren darüber hinaus auch in der Niere, insbesondere in der Nierenrinde, in der Nierenrinde-Nierenmarkgrenze sowie im inneren Nierenmark exprimiert (Vizthum et al, Kidney Internat. 2004, 65, 1180-1190) und regulieren hier die präglomeruläre Vasokonstriktion (Vas afferens), den Tubulo-Glomerulären-Feedback (TGF), die Freisetzung von Renin, Erythropoietin und Catecholamine aus sympathischen Nervenendigungen, sowie die Natriumrückresorption und die Freisetzung von Aldosteron.

Der endogene A1-Rezeptor Agonist Adenosin unterliegt in seinem Gehalt in der Niere starken Schwankungen bzw. einer gewebsspezifischen Verteilung: Generell gilt für Adenosin, dass unter normoxischen Bedingungen die Konzentration des freien Adenosins im Extrazellulärraum sehr niedrig ist, während Areale mit geringer Sauerstoffversorgung einen höheren Gehalt an Adenosin aufweisen. Dies gilt insbesondere in der Niere, in der das Nierenmark gegenüber der Nierenrinde deutlich weniger mit Sauerstoff versorgt ist. Somit ist bereits unter physiologischen Bedingungen die Adenosin-Konzentration im Nierenmark per se 3-4 fach höher, als die Adenosinkonzentration in der Nierenrinde.

Physiologisch (z.B. im Nierenmark) bzw. pathophysiologisch (z.B. in der Nierenrinde unter ischämischen/ hypoxischen Bedingungen) betrachtet, besteht generell in schlechter durchbluteten Arealen ein Missverhältnis zwischen der zu leistenden Arbeit der Zellen (Sauerstoffverbrauch) und der Durchblutung, d.h. zwischen der Versorgung durch Sauerstoff (Sauerstoffangebot)/Nährstoffe und dem Bedarf. Und tatsächlich besteht die Wirkung von Adenosin darin, das Sauerstoffangebot der betroffenen Areale zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Areale zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung zu erreichen.

Bezogen auf die Sauerstoffversorgung konnte gezeigt werden, dass eine Dauerinfusion mit Adenosin zu einer Umverteilung der Nierenrindendurchblutung durch Vasokonstriktion der Vas afferens von den äußeren Schichten in die inneren, nierenmarknahen Bereiche der Nierenrinde-Nierenmarksgrenze führt (s. Spielmann WS, Britton SL und Fiksen-Olsen MJ (1980) Effect of adenosine on the distribution of renal blood flow in dogs. Circ Res 46:449-456; Macias JF, Fiksen-Olsen MJ, Romero JC und Knox FG (1983) Intrarenal blood flow distribution during adenosine mediated vasoconstriction. Am J Physiol 244:H138-H141). Die dadurch verminderte Durchblutung der äußeren Nierenrindenregion geht einher mit einer verringerten Diurese und Natriurese, sowie einer reduzierten Creatinin Clearance, d.h. mit einer reduzierten GFR, bezogen auf diese Parameter also nominell mit einer Verminderung der Nierenfunktion. Eine Stimulation der A1-Rezeptoren in der Niere wirkt sich jedoch auch hemmend auf die Renin- und Aldosteronfreisetzung, sowie steigernd auf die Freisetzung von Erythropoetin aus. Während ersteres zu einer verminderten Aktivierung des RAAS und damit zu einer Verminderung von Angiotensin II-vermitteltem funktionellem und strukturellem maladaptiven Remodeling in der Niere beiträgt, führt letzteres zu einer vermehrten Bildung von roten Blutkörperchen, damit zu einer verbesserten Sauerstoffbeladung des Blutes und damit zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des gesamten Organismus. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass bei ischämischen Schädigungen der Niere A1-Agonisten weiterhin über anti-inflammatorische und anti-fibrotische Effekte strukturell protektiv wirken und damit die Niere vor Gewebeschäden und den daraus resultierenden Funktionsstörungen schützen. So konnte in Mäusen gezeigt werden, dass die Stimulation von A1-

Rezeptoren die Niere vor Ischämie-Reperfusion-induzierter Tubulusapoptose, -nekrose und –inflammation im äußeren Nierenmark entlang der Nierenrinde-Nierenmarkgrenze schützt (H.T. Lee et al, J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 102-111), während durch eine Blockade der A1-Rezeptoren mit A1-Rezeptor Antagonisten bzw. in A1-Rezeptor Knock-Out-Mäusen verstärkt Ischämie-Reperfusion-induzierte strukturelle Nierenschäden auftreten (M. Kim et al, Kidney Int. 2009, 75, 809-823).

Während also eine akute Stimulation der A1-Rezeptoren in der Niere die Funktionalität des Nephrons erniedrigt (Diurese, Natriurese, Creatinine-Clearance, GFR), ist jedoch eine Stimulation der A1-Rezeptoren erforderlich, um Missverhältnisse im Sauerstoffangebot und der -nachfrage, sowie um strukturelle Veränderungen der Niere durch Ischämie-induzierte pro-inflammatorische und pro-fibrotische Prozesse zu vermeiden bzw. zu unterdrücken.

Demzufolge ist sowohl die chronische Anwendung eines vollen A1-Rezeptor Agonisten (verminderte Funktionalität des Nephrons infolge einer verminderten Nierenrindendurchblutung) als auch die chronische Anwendung eines vollen A1-Rezeptor Antagonisten (fehlender Schutz vor Ischämie-Reperfusion-induzierten pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Prozessen und strukturellem Schaden) bei akuten und/oder chronischen Nierenerkrankungen eingeschränkt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass selektive partielle A1-Rezeptor Agonisten der Formel (I) in der Lage sind, eine funktionelle und strukturelle Protektion der Niere zu bewirken, ohne dabei eine Abnahme der Nierenfunktion (wie etwa Diurese, Natriurese, Creatinin Clearance, GFR) zu verursachen.

Das Ausmaß eines Agonismus wird mit intrinsischer Aktivität angegeben, mit Werten zwischen 0 und 1. Während ein voller Agonist sich durch eine maximale intrinsische Aktivität von 1 und ein voller Antagonist durch eine fehlende intrinsische Aktivität, also 0, auszeichnen, kann die intrinsische Aktivität eines partiellen Agonisten zwischen >0 und <1 betragen. Während Agonisten mit einer intrinsischen Aktivität das Rezeptorgleichgewicht so verschieben, dass nahezu alle Rezeptoren eine aktive Konformation annehmen, verändert ein voller (neutraler) Antagonist mit einer intrinsischen Aktivität von 0 das Ausgangsrezeptorgleichgewicht nicht. Ein partieller Agonist hingegen verschiebt entsprechend seiner intrinsischen Aktivität zwichen >0 und <1, nur einen Teil der Rezeptoren in die aktive Konformation. Das eigentliche Wirkprofil eines partiellen Agonisten besteht jedoch nicht nur in der verminderten Wirkstärke, sondern vielmehr darin, dass er in Gegenwart eines vollen Agonisten als Antagonist wirkt.

Übertragen auf die Niere, würde daher ein partieller A1-Rezeptor Agonist, bei funktioneller und struktureller akuter und/oder chronischer Nierenschädigung, assoziiert mit Durchblutungsstörungen und/oder Ischämie und/oder Hypoxie sich je nach endogener Adenosinkonzentration zeitgleich, jedoch räumlich voneinander getrennt, als schwacher Agonist und/oder als Antagonist verhalten.

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als „Adenosinrezeptor-spezifisch“ geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins [S.-A. Poulsen und R. J. Quinn, „Adenosine receptors: New opportunities for future drugs“, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6 (1998), Seiten 619-641]. Diese aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie

nicht wirklich rezeptorspezifisch wirken, schwächer wirksam sind, als das natürliche Adenosin, nach oraler Applikation nur sehr schwach wirksam sind oder unerwünschte Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) haben (A. K. Dhalla et al, Curr. Topics in Med. Chem. 2003, 3, 369-385; [E. Elzein, J. Zablocki, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2008**, 17(12), 1901-1910). Deshalb werden sie überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet. In klinischer Entwicklung befindliche Verbindungen dieser Art eignen sich bislang nur zur intravenösen Applikation.

Prodrugs sind Derivate eines Wirkstoffs, die *in vivo* eine ein- oder mehrstufige Biotransformation enzymatischer und/oder chemischer Art durchlaufen, bevor der eigentliche Wirkstoff freigesetzt wird. Ein Prodrug-Rest wird in der Regel genutzt, um das Eigenschaftsprofil des zu Grunde liegenden Wirkstoffs zu verbessern [P. Ettmayer et al., *J. Med. Chem.* 47, 2393-2404 (2004)]. Um ein optimales Wirkprofil zu erreichen, muss dabei das Design des Prodrug-Restes ebenso wie der angestrebte Freisetzungsmechanismus sehr genau auf den individuellen Wirkstoff, die Indikation, den Wirkort und die Applikationsroute abgestimmt werden. Eine große Zahl von Arzneimitteln wird als Prodrugs verabreicht, die gegenüber dem zu Grunde liegenden Wirkstoff eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen, beispielsweise erzielt durch eine Verbesserung des physikochemischen Profils, speziell der Löslichkeit, der aktiven oder passiven Absorptionseigenschaften oder der gewebsspezifischen Verteilung. Aus der umfangreichen Literatur über Prodrugs sei beispielhaft genannt: H. Bundgaard (Ed.), *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, Elsevier Science Publishers B.V., 1985. Eine Übersicht zu Prodrug-Derivaten auf Basis von Carbonsäureestern und möglichen Eigenschaften solcher Verbindungen ist beispielsweise in K. Beaumont et al., *Curr. Drug Metab.* 4, 461-485 (2003) gegeben. Weiterhin sind Dipeptid-Prodrugs von Acyclovir zur Behandlung von Herpesinfektionen der Augen bekannt (B. S. Anand et al., *Curr. Eye Res.* 26, No. 3-4, 151-163 (2003)), die den Oligopeptid-Transporter auf der Hornhaut ansprechen, um die Bioverfügbarkeit von Acyclovir im Auge zu erhöhen.

In WO 01/25210, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 2002/070520, WO 03/053441, WO 2008/028590, WO 2008/064789, WO 2009/100827, WO 2009/015776, WO 2009/015812, WO 2009/112155 und WO 2009/143992 werden verschiedenartige, substituierte 3,5-Dicyano-6-aminopyridine als Adenosinrezeptor-Liganden für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen offenbart. WO 2006/027142 beschreibt substituierte Phenylaminothiazole, WO 2008/064788 beschreibt zyklisch substituierte 3,5-Dicyanopyridine, WO 2009/080197 offenbart substituierte azabicyclische Adensoninrezeptor Liganden, WO 2009/015811, WO 2009/015812, WO 2010/072314 und WO 2010/072315 beschreiben Aminosäureester-Prodrugs von 3,5-Dicyano-6-aminopyridinen. In der WO2010/086101 werden weitere Adenosinrezeptor-Liganden für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen offenbart. In WO 03/053441 und WO 07/073855 (A1) werden selektive A1-Rezeptor Agonisten vom Typ 2-Thio-3,5-Dicyano-4-Phenyl-6-Aminopyridin in Kombination mit Aminoglykosiden zum Schutz renaler Zellen vor Antibiotika-induzierter Nierenzellschädigung beschrieben. WO2009/015811 offenbart Prodrug-Derivate von 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}thio)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril und sowie unter anderem deren Verwendung bei akutem Nierenversagen und Nephropathie. In WO 10/086101 werden verschiedene alkylamino-substituierte Dicyanopyridine und deren Aminosäureester-Pro-Drugs sowie neben der vornehmlichen Verwendung bei Herz-Kreislauferkrankungen unter anderem auch deren Verwendung bei Nierenerkrankungen beschrieben. Es werden allerdings weder spezifische Nierenerkrankungen benannt, noch Ergebnisse zu deren möglicher Wirksamkeit offenbart.

Aus dem gesamten Stand der Technik war jedoch nicht bekannt, dass partielle Agonisten der Formel (I) eine Protektion der Niere bei akuten und/oder chronischen Nierenerkrankungen, wie unten aufgeführt, bewirken können, ohne dabei die Nierenfunktion negativ zu beeinflussen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung und gezielte Auswahl potenter und selektiver, partieller A1-Rezeptor Agonisten, die ein vorteilhaftes therapeutisches und/oder pharmakologisch duales Wirkungsprofil aufweisen, und als solche zur Behandlung und/oder Prävention von akuten funktionellen und/oder strukturellen Nierenerkrankungen (Primärerkrankung und Sekundärerkrankung) geeignet sind.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung und gezielte Auswahl potenter und selektiver, partieller A1-Rezeptor Agonisten, die ein vorteilhaftes therapeutisches und/oder pharmakologisch duales Wirkungsprofil aufweisen, und als solche zur Behandlung und/oder Prävention von chronischen funktionellen und/oder strukturellen Nierenerkrankungen (Primärerkrankung und Sekundärerkrankung) geeignet sind.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist die Eignung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von akuten Nierenerkrankungen, insbesondere in der Eignung zur Behandlung und/oder Prophylaxe akuter Niereninsuffizienz, sowie von akutem Nierenversagen (Primärerkrankung und Sekundärerkrankung) zu verstehen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist die Eignung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von chronischen Nierenerkrankungen, insbesondere in der Eignung zur Behandlung und/oder Prophylaxe chronischer Niereninsuffizienz, sowie von chronischem Nierenversagen (Primärerkrankung und Sekundärerkrankung) zu verstehen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff akute Niereninsuffizienz akute Erscheinungsformen der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, Volumenmangel (z.B. Dehydratation, Blutverlust), Schock, akute Glomerulonephritis, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), vaskuläre Kathastrophe (arterielle oder venöse Thrombose oder Embolie), Cholesterinembolie, akute Bence-Jones-Niere bei Plasmozytom, akute supravesikal oder subvesikale Abflussbehinderungen, immunlogische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder akute Nierenerkrankungen, die durch die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Des Weiteren, bei Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrolliertem Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegsobstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renal-tubuläre Azidose, sowie Röntgen-Kontrastmittel- sowie Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nierenerkrankungen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff chronische Niereninsuffizienz chronische Erscheinungsformen der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradia-

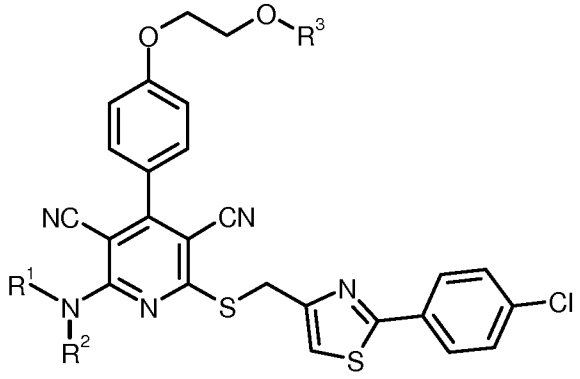
lytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, glomeruläre und tubuläre Proteinurie, renale Ödeme, Hämaturie, primäre, sekundäre sowie chronische Glomerulonephritis, membranöse und membranoproliferative Glomerulonephritis, Alport-Syndrom, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunlogische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Creatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Creatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Des Weiteren, chronische Niereninsuffizienz bei Nierenzellkarzinomen, nach Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrollierter Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegsobstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, sowie Nierenarterienstenose, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renaltubuläre Azidose zu verstehen. Weiterhin chronische Niereninsuffizienz basierend auf Röntgen-Kontrastmittelsowie Medikamenten-induzierte chronische interstitielle Nierenerkrankungen, Metabolisches Syndrom und Dyslipidämie. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Hypertonie, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, koronare Herzerkrankung, koronare Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, akutes Koronarsyndrom mit ST-Erhebung, akutes Koronarsyndrom ohne ST-Erhebung, stabile und instabile Angina pectoris, Herzmuskelschwäche, Prinzmetal Angina, persistierende ischämische Dysfunktion (hibernating Myokardium), vorübergehende postischämische Dysfunktion (stunned Myokardium), Herzinsuffizienz, Tachykardien, atriale Tachykardie, Arrhythmien, Vorhof- und Kammerflimmern, persistierendes Vorhofflimmern, permanentes Vorhofflimmern, Vorhofflimmern mit normaler linksventrikulärer Funktion, Vorhofflimmern mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, Wolff-Parkinson-White Syndrom, periphere Durchblutungsstörungen, erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte, sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1).

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz, wie auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie akute dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizi-

enz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische sowie systolische Herzinsuffizienz (d.h. „heart failure with preserved ejection farction“ (HFpEF) bzw. „heart failure with reduced ejection fraction“ (HFrEF)).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



in denen

R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,,

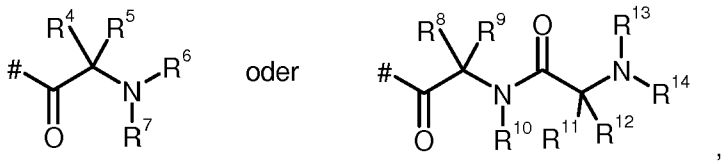
wobei (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkoxy oder (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 7-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

\# für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{11} für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

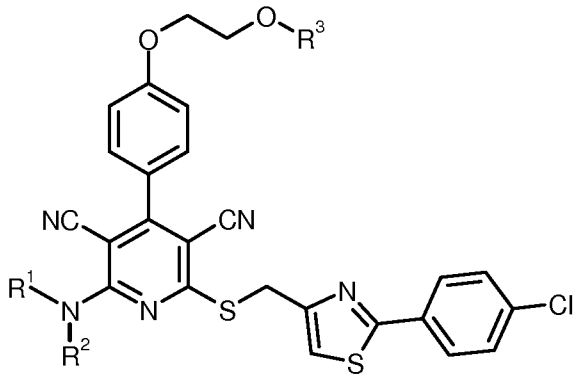
R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze

in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitende akute und/oder chronische Herzerkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



in denen

R^1 für $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl steht,

R^2 für $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl steht,

wobei $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkoxy oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

oder

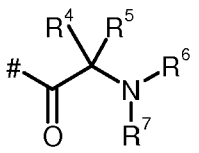
R^1 und R^2 jeweils für Wasserstoff stehen

oder

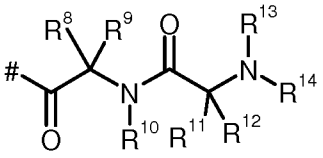
R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 7-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, Trifluormethoxy und $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



oder



,

steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{11} für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitende akute und/oder chronische Herzerkrankungen.

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

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

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

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst

nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

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

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

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

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).

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

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

Alkinyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkinylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-1-in-1-yl, n-Prop-2-in-1-yl, n-But-2-in-1-yl und n-But-3-in-1-yl.

Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten divalenten Alkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylen, Ethan-1,1-diyl, Ethan-1,2-diyl, Propan-1,1-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-1,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,3-diyl oder Butan-3,4-diyl.

Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Carbocyclus mit 3 bis 7 bzw. 5 bis 6 Ring-Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Carbocyclus mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy.

Alkylsulfanyl steht in Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Sulfanylgruppe gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seinen genannt: Methylsulfanyl, Ethylsulfanyl, n-Propylsulfanyl, iso-Propylsulfanyl, n-Butylsulfanyl und tert.-Butylsulfanyl.

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

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Azepanyl. Bevorzugt sind Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl und Morpholinyl. Besonders bevorzugt sind Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Morpholinyl.

Die Seitengruppe einer α-Aminosäure in der Bedeutung von R^3 umfasst sowohl die Seitengruppen der natürlich vorkommenden α-Aminosäuren als auch die Seitengruppen von Homologen und Isomeren dieser α-Aminosäuren. Die α-Aminosäure kann hierbei sowohl in der L- als auch in der D-Konfiguration oder auch als Gemisch der L- und D-Form vorliegen. Als Seitengruppen seien beispielhaft genannt: Methyl (Alanin), Propan-2-yl (Valin), Propan-1-yl (Norvalin), 2-Methylpropan-1-yl (Leucin), 1-Methylpropan-1-yl (Isoleucin), Butan-1-yl (Norleucin), *tert.*-Butyl (2-*tert.*-Butylglycin), Phenyl (2-Phenylglycin), Benzyl (Phenylalanin), p-Hydroxybenzyl (Tyrosin), Indol-3-ylmethyl (Tryptophan), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), Hydroxymethyl (Serin), 2-

Hydroxyethyl (Homoserin), 1-Hydroxyethyl (Threonin), Mercaptomethyl (Cystein), Methylthiomethyl (*S*-Methylcystein), 2-Mercaptoethyl (Homocystein), 2-Methylthioethyl (Methionin), Carbamoylmethyl (Asparagin), 2-Carbamoylethyl (Glutamin), Carboxymethyl (Asparaginsäure), 2-Carboxyethyl (Glutaminsäure), 4-Aminobutan-1-yl (Lysin), 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl (Hydroxylysin), 3-Aminopropan-1-yl (Ornithin), 2-Aminoethyl (2,4-Diaminobuttersäure), Aminomethyl (2,3-Diaminopropionsäure), 3-Guanidinopropan-1-yl (Arginin), 3-Ureidopropan-1-yl (Citrullin). Bevorzugte α-Aminosäure-Seitengruppen in der Bedeutung von R^3 sind Methyl (Alanin), Propan-2-yl (Valin), 2-Methylpropan-1-yl (Leucin), Benzyl (Phenylalanin), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), Hydroxymethyl (Serin), 1-Hydroxyethyl (Threonin), 4-Aminobutan-1-yl (Lysin), 3-Aminopropan-1-yl (Ornithin), 2-Aminoethyl (2,4-Diaminobuttersäure), Aminomethyl (2,3-Diaminopropionsäure), 3-Guanidinopropan-1-yl (Arginin). Bevorzugt ist jeweils die L-Konfiguration.

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

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

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_3)-Alkyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_3)-Alkyl steht,

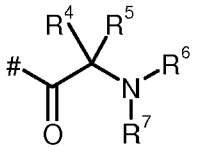
wobei (C_1-C_3)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

oder

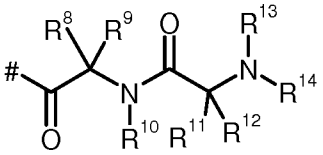
R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 6-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



oder



,

steht, wobei

\# für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-yl-methyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin evorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für $(C_1$-$C_3)$-Alkyl steht,

R^2 für $(C_1$-$C_3)$-Alkyl steht,

wobei $(C_1$-$C_3)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

oder

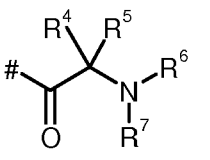
R^1 und R^2 jeweils für Wasserstoff stehen

oder

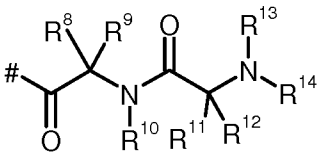
R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 6-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



oder



,

steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

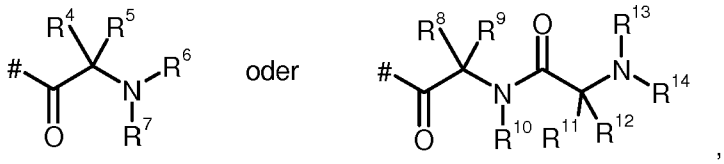
R^1 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Ethyl steht,

R^2 für Ethyl steht,

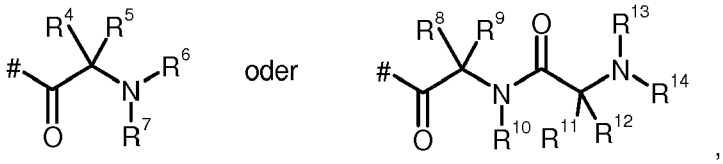
oder

R^1 und R^2 jeweils für Wasserstoff stehen

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-yl-methyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

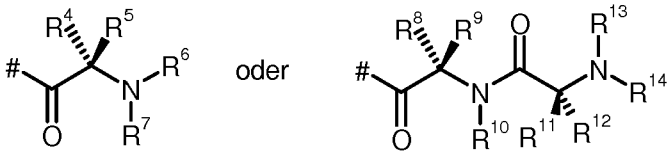
R^2 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Ethyl steht,

R^2 für Ethyl steht,

oder

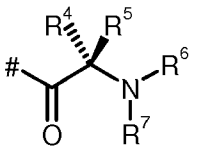
R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen

oder

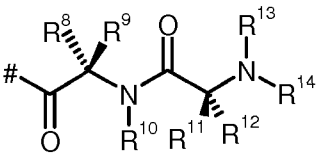
R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



oder



,

steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

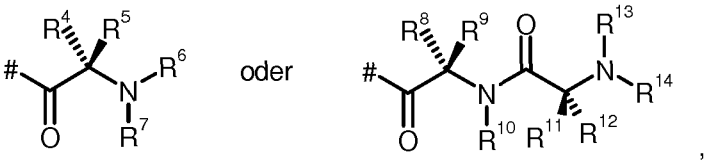
R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinylring bilden,

R^3 für eine Gruppe der Formel



,

steht, wobei

\# für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

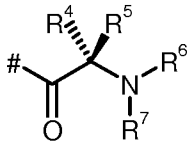
R^2 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Ethyl steht,

R^2 für Ethyl steht,

oder

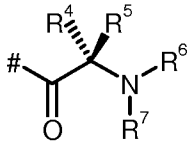
R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

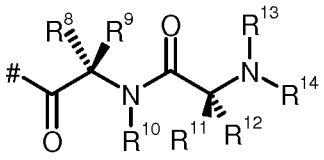
R^2 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Ethyl steht,

R^2 für Ethyl steht,

oder

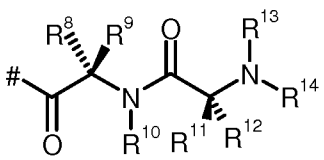
R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Ethyl steht,

R^2 für Ethyl steht,

oder

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

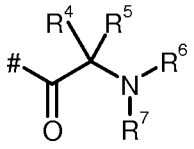
R^3 für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Wasserstoff steht, sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

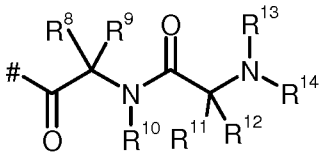
R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{14} für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_3)-Alkyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_3)-Alkyl steht,

wobei (C_1-C_3)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 6-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für (C_1-C_3)-Alkyl steht,

R^2 für (C_1-C_3)-Alkyl steht,

wobei (C_1-C_3)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

oder

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen

oder

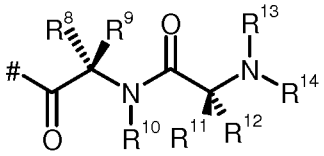
R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 6-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinyl- ring bilden,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung der folgenden Verbindungen:

2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-6-(diethylamino)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(3-methoxyazetidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung der folgenden Verbindungen:

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-6-(diethylamino)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(3-methoxyazetidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(piperidin-1-yl)-pyridin-3,5-dicarbonitril,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verwendung der folgenden Verbindungen

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-ornithinat-Bis(trifluoracetat) oder

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-ornithinatdihydrochlorid,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der folgenden Verbindungen

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat-Dihydrochlorid

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninatdihydrochlorid

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-lysyl-L-alaninat-Dihydrochlorid

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-lysyl-L-alaninatdihydrochlorid

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-alanyl-L-alaninat-Hydrochlorid

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-argyl-L-alaninat-Dihydrochlorid

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-argyl-L-alaninatdihydrochlorid

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-histidyl-L-alaninat-Dihydrochlorid

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-histidyl-L-alaninatdihydrochlorid,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der folgenden Verbindungen

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat-Dihydrochlorid

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-lysyl-L-alaninat-Dihydrochlorid

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-alanyl-L-alaninat-Hydrochlorid

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-argyl-L-alaninat-Dihydrochlorid

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-histidyl-L-alaninat-Dihydrochlorid

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der folgenden Verbindungen

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninatdihydrochlorid

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-lysyl-L-alaninatdihydrochlorid

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-argyl-L-alaninatdihydrochlorid

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-histidyl-L-alaninatdihydrochlorid,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der folgenden Verbindung

2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulphanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der folgenden Verbindung

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3,5-dicarbonitril

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der folgenden Verbindung

2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-alanyl-L-alaninat-Hydrochlorid

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Weiterhin insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der folgenden Verbindung

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-lysyl-L-alaninatdihydrochlorid

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen insbesondere von akuten und/oder chronischen Nierenerkrankungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein vorteilhaftes therapeutisches und/oder pharmakologisches Wirkprofil.

Als "selektive Liganden an Adenosin A1-Rezeptoren" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosin-Rezeptorliganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung am A1-Adenosinrezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutliche schwächere Wirkung (Faktor 10 oder höher) an A2a-, A2b- und A3-Adenosinrezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird (s. Methoden B-1.).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer jeweiligen Struktur als volle oder als partielle Adenosinrezeptor-Agonisten fungieren. Partielle Adenosinrezeptor-Agonisten sind hierbei definiert als Rezeptorliganden, die eine funktionelle Antwort an Adenosinrezeptoren auslösen, welche geringer ist als bei vollen Agonisten (wie beispielsweise Adenosin selbst). Partielle Agonisten weisen infolgedessen eine geringere Wirksamkeit bezüglich der Rezeptoraktivierung auf als volle Agonisten.

Partielle Adenosin A1 Agonisten können bei Erkrankungen der Niere auch in Verbindung mit anderen Erkrankungen, wie z.B. des Herzkreislauf-Systems verwendet werden.

Die erfindungsgemässen partiellen A1 Agonsiten eignen sich zur Prävention und oder der Behandlung von akuten Nierenerkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen.

Die erfindungsgemässen partiellen A1 Agonsiten eignen sich zur Prävention und oder der Behandlung von chronischen Nierenerkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen.

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der partiellen A1 Agonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der partiellen A1 Agonisten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die partiellen A1 Agonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von akuten Nierenerkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die partiellen A1 Agonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von chronischen Nierenerkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die partiellen A1 Agonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von akuten Nierenerkrankungen in Kombination mit koronarer Herzerkrankung, akutem Koronarsyndrom, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die partiellen A1 Agonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von chronischen Nierenerkrankungen in Kombination mit koronarer Herzerkrankung, akutem Koronarsyndrom, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die partiellen A1 Agonisten zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von chronischen Nierenerkrankungen in Kombination mit Diabetes, Metabolischem Syndrom und Dyslipidämien.

Die partiellen A1 Agonisten können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, Antidiabetika, Blutdruck-Senker, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkende Mittel, Antioxidantien, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika (COX-Inhibitoren, LTB_4-Rezeptor-Antagonisten), Analgetika wie beispielsweise Aspirin, Anti-Depressiva und andere Psychopharmaka.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Kombinationen mindestens einer der partiellen A1 Agonisten mit mindestens einem den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoff, einem Antidiabetikum, einem blutdrucksenkenden Wirkstoff und/oder einem antithrombotisch wirkenden Mittel.

- Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, wie beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, LDL-Rezeptor-Induktoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, LpL-Aktivatoren,

Fibrate, Niacin, CETP-Inhibitoren, PPAR-α-, PPAR-γ- und/oder PPAR-δ-Agonisten, RXR-Modulatoren, FXR-Modulatoren, LXR-Modulatoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren, Lp(a)-Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Bombesin-Rezeptor-Agonisten, Histamin-Rezeptor-Agonisten sowie der Antioxidantien/Radikalfänger,

- Antidiabetika, die in der Roten Liste 2004/II, Kapitel 12 genannt sind, sowie beispielhaft und vorzugsweise jenen aus der Gruppe der Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Glukosidase-Inhibitoren, Inhibitoren der Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV-Inhibitoren), Oxadiazolidinone, Thiazolidindione, GLP 1-Rezeptor-Agonisten, Glukagon-Antagonisten, Insulin-Sensitizer, CCK 1-Rezeptor-Agonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme sowie der Kaliumkanalöffner, wie z.B. denjenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart sind,
- Blutdruck senkenden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin II ATI-Rezeptor Antagonisten, ACE-Hemmer, Renin-Inhibitoren, beta-Rezeptoren-Blocker, alpha-Rezeptoren-Blocker, Aldosteron-Antagonisten, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, ECE-Inhibitoren, ACE/NEP Inhibitoren sowie der Vasopeptidase-Inhibitoren,
- Antithrombotisch wirkende Mitteln, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen, Faktor Xa-Inhibitoren oder Vitamin K-Antagonisten,
- Antiinflammatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Glukokortikosteroide, nicht steroidale Antiphlogistika oder nicht-steroidale Antirheumatika,
- Diuretika, wie beispielhaft und vorzugsweise Schleifendiuretika, Thiazide, Kalium-sparende Diuretika, oder Carboanhydrase-Inhibitoren,
- organischen Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO,
- Verbindungen, die den Abbau von cyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, wie beispielsweise Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil und Milrinon,
- positiv-inotrop wirksame Mittel, wie beispielsweise Digitoxin, Digoxin, Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin und Dopamin,
- antiproliferativ wirksame Mittel, wie beispielsweise Multikinaseinhibitoren und vorzugsweise Sorafenib, Imatinib, Gefitinib und Erlotinib
- positiv-inotrop wirksamen Verbindungen;
- natriuretischen Peptiden, wie z.B. "atrial natriuretic peptide" (ANP, Anaritide), "B-type natriuretic peptide" oder "brain natriuretic peptide" (BNP, Nesiritide), "C-type natriuretic peptide" (CNP) sowie Urodilatin;
- Agonisten des Prostacyclin-Rezeptors (IP-Rezeptors), wie beispielsweise Iloprost, Beraprost, Cicaprost;
- Agonisten des Relaxin-Rezeptors-1 (RXFP-1), wie beispielsweise Serelaxin
- Hemmer des If (funny channel) Kanals, wie beispielsweise Ivabradine;
- Calcium-Sensitizern, wie beispielhaft und vorzugsweise Levosimendan;

- Kalium-Supplements;
- NO-unabhängigen, jedoch Häm-abhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;
- NO- und Häm-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;
- Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase (HNE), wie beispielsweise Sivelestat und DX-890 (Reltran);
- die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, wie beispielsweise Tyrosinkinase-Inhibitoren, insbesondere Sorafenib, Imatinib, Gefitinib und Erlotinib; und/oder
- den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussenden Verbindungen, wie beispielweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazine und Trimetazidine

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Dalcetrapib, BAY 60-5521, Anacetrapib, Torcetrapib, JTT-705 oder CETP-Vaccine (CETi-1), verabreicht.

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494, RPR 107393 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe, Lecimibid, CP-113818 oder SMP-797, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757, CP-346086, AEGR-733, LAB678 oder JTT-130, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Nitrendipin, Felodipin, Lercanidipin, Nimodipin, Nicardipin, Lacidipin, Isradipin, Nisoldipin, Nilvadipin, Manidipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, Terazosin, Doxazosin, Trimazosin, und den unselektiven Blockern der ersten Generation Phentolamin und Phenoxybenzamin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol, Acebutolol, Betaxolol, Pindolol, Levibunolol oder Bucindolol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AT-1-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan, Eprosartan, Olmesartan oder Embursatan, verabreicht.

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600, SPP-800, SPP-1148, VTP-27999 oder MK-8141, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Schleifen-Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Bumetanid, Ethacryn Säure, Torasemid oder Furosemid; in Kombination mit Thiaziden, wie beispielhaft und vorzugsweise Chlorthiazid, Chlorthalidon, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Indapamid, Metyclothiazid, Metolazon oder Polythiazid; in Kombination mit Kalium-sparenden Diuretika, wie beispielsweise und vorzugsweise Amilorid, Eplerenon, Spironolacton oder Triamteren und/oder in Kombination mit carboanhydrase-Inhibitoren, wie beispielsweise und vorzugsweise Acetazolamid, Dichlorphenamid oder Methazolamid verabreicht.

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, DU-176b, Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Edoxaban, Enoxaparin, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150,

KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

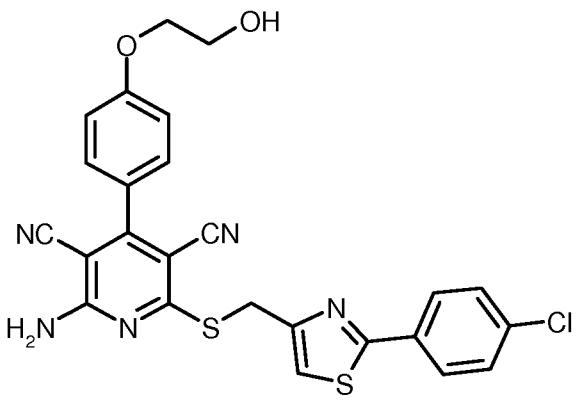
Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Sämtliche erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lassen sich nach den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren, beispielsweise in WO 03/053441 und WO 2010/086101 herstellen.

A. BeispieleAusführungsbeispiele

Beispiel 1

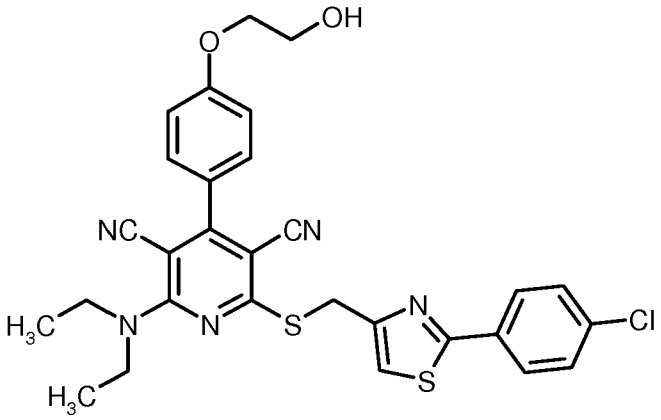
2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



Die Verbindung wurde wie in WO 03/053441 beschrieben hergestellt.

Beispiel 2

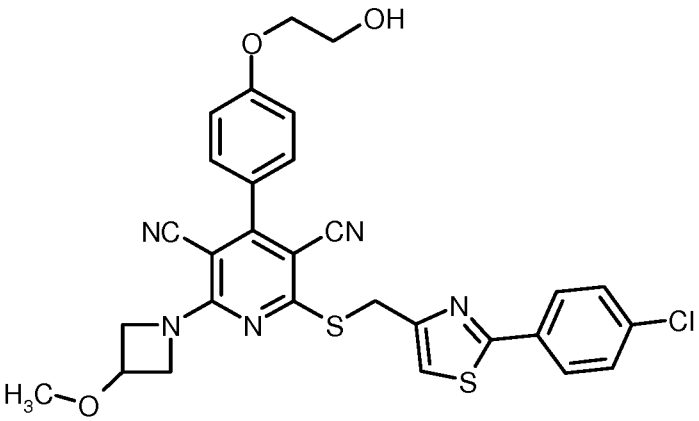
2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-6-(diethylamino)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonitril



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 3

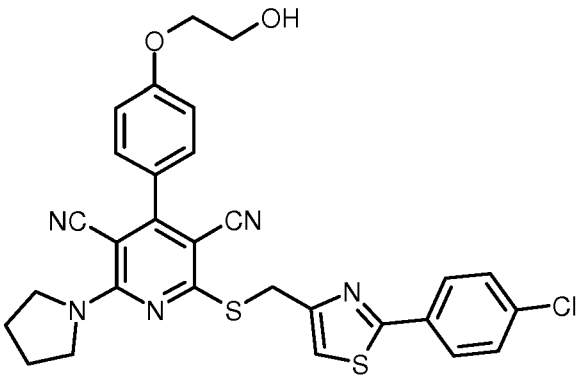
2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(3-methoxyazetidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 4

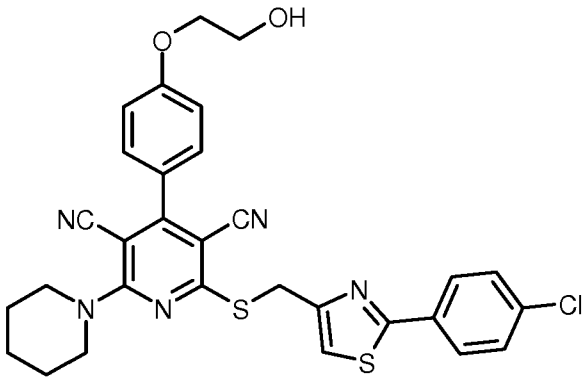
2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 5

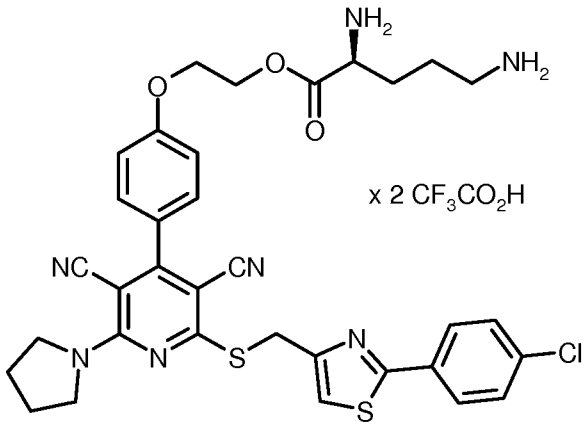
2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 6

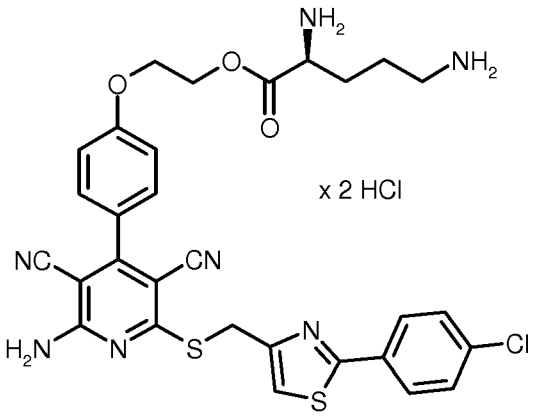
2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-ornithinat-Bis(trifluoracetat)



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 7

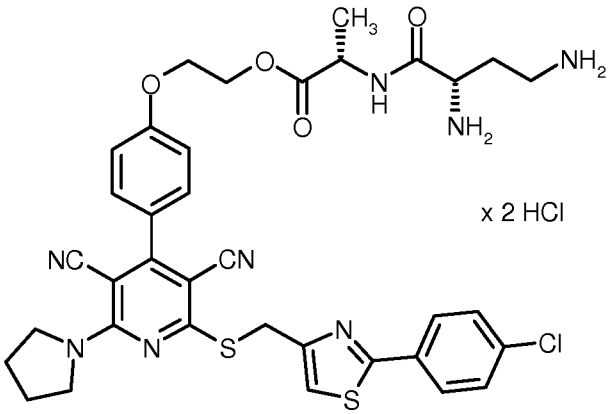
2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-ornithinatdihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie WO 2009/015812 beschrieben hergestellt.

Beispiel 8

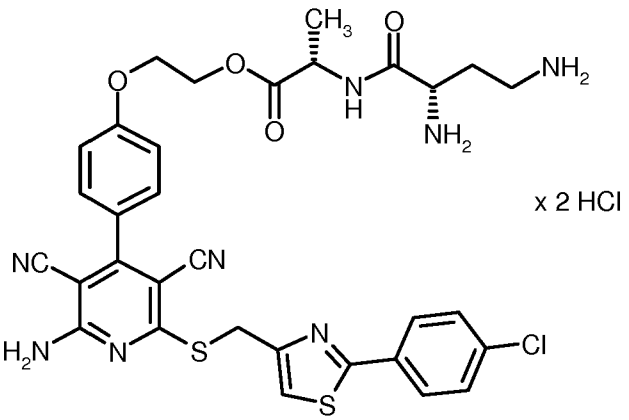
2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat-Dihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 9

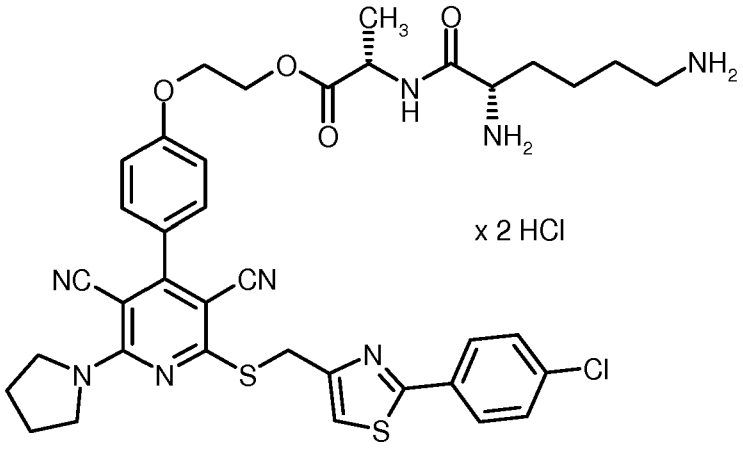
2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninatdihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2009/015811 beschrieben hergestellt.

Beispiel 10

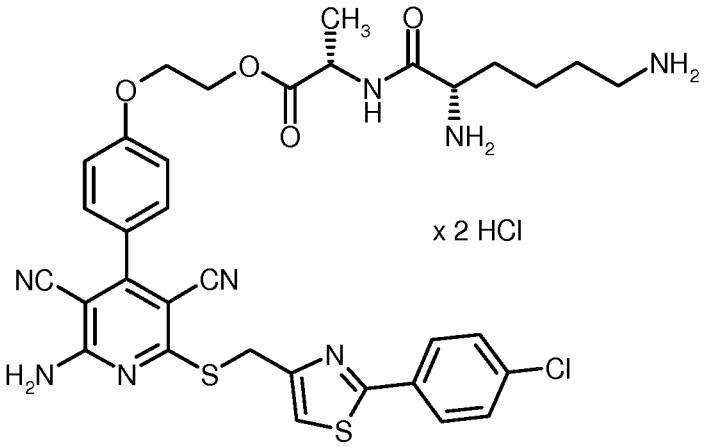
2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-lysyl-L-alaninat-Dihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 11

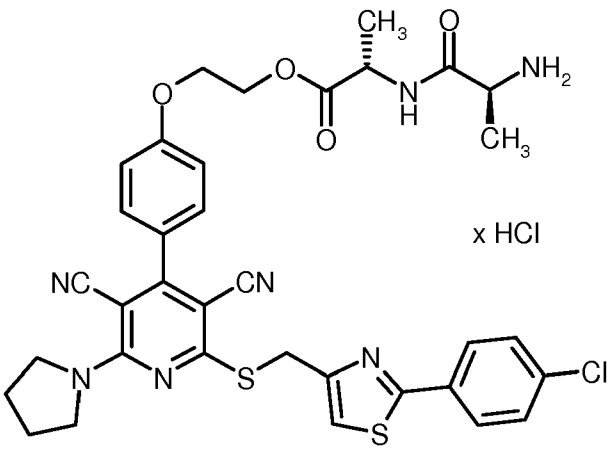
2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-lysyl-L-alaninatdihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2009/015811 beschrieben hergestellt.

Beispiel 12

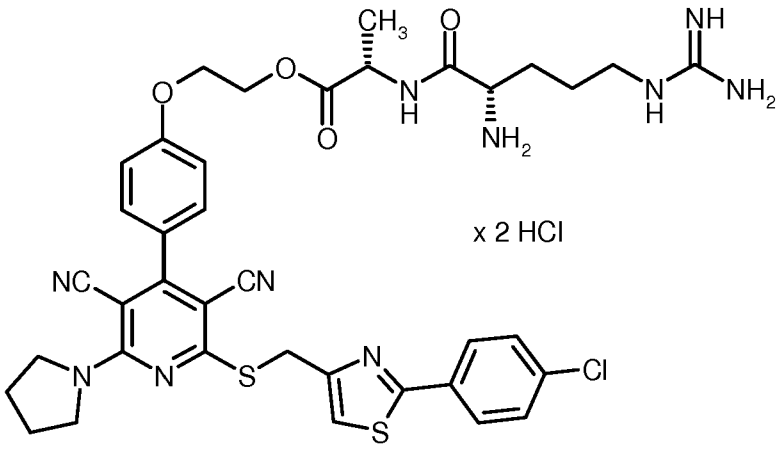
2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-alanyl-L-alaninat-Hydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 13

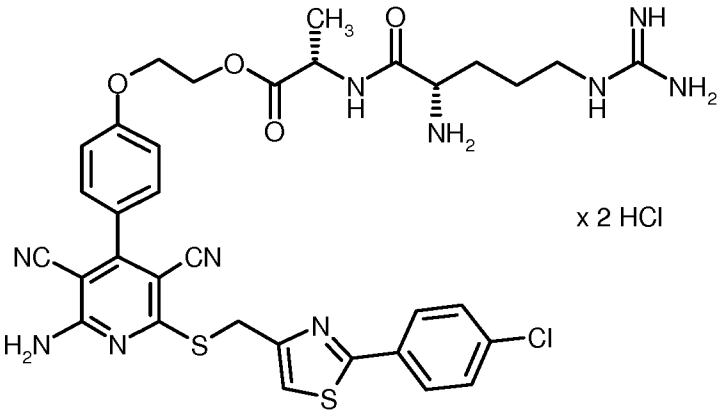
2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-argyl-L-alaninat-Dihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 14

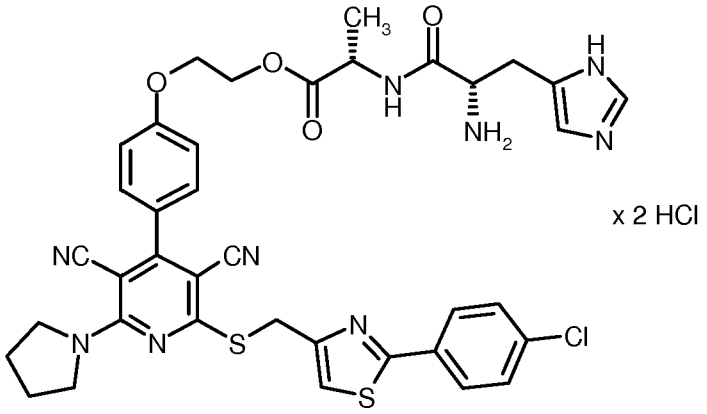
2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-argyl-L-alaninatdihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2009/015811 beschrieben hergestellt.

Beispiel 15

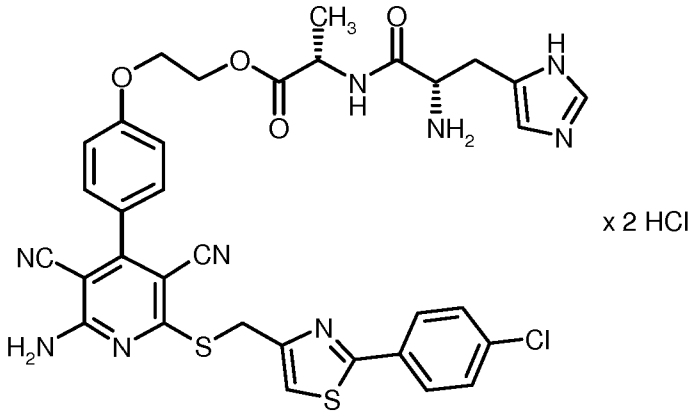
2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-histidyl-L-alaninat-Dihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2010/086101 beschrieben hergestellt.

Beispiel 16

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-histidyl-L-alaninatdihydrochlorid



Die Verbindung wurde wie in WO 2009/015811 beschrieben hergestellt.

B. Bewertung der pharmakologischen und physiologischen Wirksamkeit

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

B-1. Indirekte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über Genexpression

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a und A2b transfiziert. Die Adenosin-A1-Rezeptoren sind über G_i-Proteine und die Adenosin-A2a- und A2b-Rezeptoren über G_s-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luziferase-Test wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert

durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration und Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanz-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen werden in DMEM/F12-Medium mit 10% FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5% CO_2 gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen werden mit 2000 Zellen pro Napf in 384-well-Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM Natriumchlorid, 5 mM Kaliumchlorid, 2 mM Calciumchlorid, 20 mM HEPES, 1 mM Magnesiumchlorid-Hexahydrat, 5 mM Natriumhydrogencarbonat, pH 7.4) ersetzt. Die in DMSO gelösten zu testenden Substanzen werden in einer Verdünnungsreihe von 5 x 10^{-11} M bis 3 x 10^{-6} M (Endkonzentration) zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0.5%). 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1-Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für vier Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl einer Lösung, bestehend zu 50% aus Lyse-Reagenz (30 mM Dinatriumhydrogenphosphat, 10% Glycerin, 3% TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiotreitol (DTT), pH 7.8) und zu 50% aus Luciferase-Substrat-Lösung (2.5 mM ATP, 0.5 mM Luciferin, 0.1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1.35 mM Magnesiumsulfat, 15 mM DTT, pH 7.8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen. Bestimmt werden die EC_{50}-Werte, d.h. die Konzentrationen, bei denen bei der A1-Zelle 50% der Luciferase-Antwort inhibiert bzw. bei den A2b- und A2a-Zellen 50% der maximalen Stimulierbarkeit mit der entsprechenden Substanz erreicht sind. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-*N*-Ethylcarboxamido-adenosin), die mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., „Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells“, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357, 1-9 (1998)].

Die Rezeptor-Selektivität und die Partialität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis", *J. Biol. Chem.* 267 (1992), Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druckschrift K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes- characterization of stably transfected receptors in CHO cells", *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357 (1998), Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

B-2. Akute Nierenprotektion durch partielle A1 Agonisten in der Glyeriol Ratte (hämolytisch-urämisches Syndrom; Beispiel für akute Nierenerkrankungen)

Die Glycerol-induzierte Hämolyse in Ratten ist ein etabliertes Tiermodell zur Untersuchung des Hämolyse-induzierten, akuten Nierenversagens mit Verminderung des Einzelnephronfiltrates und einem raschen Anstieg harnpflichtiger Substanzen, wie Creatinin und Harnstoff. Die hämolytische urämie führt zu einer akuten Blockade der Tubuli durch Proteineinlagerungen („Luminal Casts") und schließlich zu einer Degeneration/ Nekrose der Tubuli. Eine kurative Therapie, d.h. eine anti-degenerative Therapie der strukturellen Nierenschädigung, ist bislang nicht bekannt.

Durchführung: Männlichen Wistar:WU Ratten (200-220 g) von Charles River erhielten nach 14-18-stündigem Wasserentzug eine einmalige subkutane Injektion einer 50 %-igen Glycerinlösung (8 ml/ kg Körpergewicht) bzw. 0.9 %-NaCl (Kontrollen). Es wurden folgende Gruppen untersucht:

Gruppe 1 Kontrollen; n=10
Gruppe 2 Glycerin + Placebo (60 g Glycerin + 100 g Wasser + 969 g PEG-400); n=12
Gruppe 3 Glycerin + 10 mg/ kg KG partieller A1-Agonist BEISPIEL 1, p.o. in Placebo, 8 und 19 Stunden nach Glycerin-Injektion; n=8

Am Protokoll-Ende (= 24 Stunden nach Glycerol-Intoxikation) wurden folgende Proben gewonnen/ Messungen durchgeführt: Vier-Stunden Sammelurin mit Wasserstoß (10 ml Wasser/kg Körpergewicht, p.o.), sowie TaqMan-Analysen von Nierenschädigungsmarkern in der Nierenrinde der rechten Niere und histologische Beurteilung des „Kidney Injury Score" in der linken Niere, durch Bestimmung des Grades der Nierenschädigung an der Intensität von „Luminal Casts + Tubulärer Nekrose/ Degeneration".

Tabelle 3: Effekte des partiellen A1 Agonisten BEISPIEL 1 auf die funktionelle und strukturelle Dysfunktion im Glycerol-Rattenmodell

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Plasma (P)			
P-Creatinin [mmol/l]	47±1**	73±15	52±1*
P-Harnstoff [mmol/l]	5±0.2**	10±3.0	11±0.4*
Urin (U)			
Urin-Volumen [ml/kg KG/h]	2.9±0.2	3.1±0.5	6.7±0.6***
U-Creatinin [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	1.6±0.2	1.1±0.2	0.2±0.03***
U-Harnstoff [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	148±25	122±20	31±6***

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
U-Natrium [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	10±3**	20±4	4±1***
U-Protein [mg/ml Urin/ kg KG/ h]	0.17 ±0.03**	0.52 ±0.14	0.02 ±0.01***
Nierenschädigungsmarker			
Kidney Injury Marker-1 [rel. Expression]	15 ±3***	3099 ±866	951 ±216**
Osteopontin [rel. Expression]	1530 ±143***	10596 ±1859	5575 ±694**
Lipocalin-2 [rel. Expression]	114 ±7**	787 ±251	204 ±23*
Kidney Injury Score (Histo)	0.00	5.25	1.12

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Die statistische Analyse umfasste eine One-Way ANOVA mit Multivarianzanalyse nach Newman Keul mit *p<0.05, ***p<0.01 und ***p<0.001 vs. Gruppe 2 (GraphPad Prism 4.0).

B-3. Wirkung von partiellen A1 Agonisten auf die Nieren- und Herzfunktion in 5/6-tel nephrektomierten Ratten (Beispiel 1 für chronische Nierenerkrankung)

Die 5/6-tel Nephrektomie in der Ratte, bei der eine Niere und die Nierenrinde der zweiten Niere chirurgisch entfernt wird (= 5/6-tel des funktionsfähigen Nieregewebes) ist ein etabliertes Tiermodell für interstitielle Nierenfibrose und chronische Niereninsuffizienz [C. Fleck et al, "Suitability of 5/6 nephrectomy (5/6NX) for the induction of interstitial renal fibrosis in rats – Influence of sex, strain, and surgical procedure", Exp. Tox. Pathology 2006, 57, 195-205]. Das Model ist charakterisiert durch eine progrediente Proteinurie, ein gestörter tubulärer Elektrolyttransport, eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate, eine Zunahme der Urinmenge, eine interstitielle Fibrose mit reaktiv auftretenden Lymphozyteninfiltraten, Glomerulosklerose und Tubulus Atrophie. Die Höhe der Proteinurie ist dabei ein spezifischer Index der renalen Funktionsprognose: Je höher die Proteinurie, desto größer ist der funktionelle und strukturelle Nierenschaden und damit das Fortschreiten der chronischen bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (Urämie). Bei der Kontrolle des Therapieverlaufs, wie z.B. unter dem ACE-Hemmer Enalapril, gibt der Verlauf der Proteinurie Hinweise auf das funktionelle und strukturelle Ansprechen auf die Therapie und damit auf die renale Funktionsprognose. Infolge der Niereninsuffizienz und Anreicherung urämischer Toxine entwickeln die Tiere sekundär eine urämische Kardiomyopathie, je nach Schweregrad assoziiert mit Hypertonie, erhöhter Herzrate, reduziertem Parasympathikustonus, myocardiale, linksventrikuläre Hypertrophie und Fibrose, diastolische Dysfunktion und einer erhöhten Prevalenz für Arrhytmien [Svilerova et al. 2010 Physiol Res 59: S81-S88).

Durchführung: Männlichen Wistar:WU Ratten (210-250 g) von Charles River wurde in einer Sitzung die linke Niere und die Nierenrinde der rechten Niere entfernt (=SNX), als Kontrollgruppe dienten scheinoperierte Ratten (=SOP). Es wurden folgende Gruppen mit je 12 Ratten pro Gruppe untersucht:

Gruppe 1 SOP
Gruppe 2 SNX + Placebo (60 g Glycerin + 100 g Wasser + 969 g PEG-400)
Gruppe 3 SNX + 10 mg/ kg Körpergewicht/ Tag Enalapril (Referenztherapie, im Trinkwasser)
Gruppe 4 SNX + 0.1 mg/ kg Körpergewicht/ Tag partieller A1 Agonist BEISPIEL 1, p.o. in Placebo
Gruppe 5 SNX + 1.0 mg/ kg Körpergewicht/ Tag partieller A1 Agonist BEISPIEL 1, p.o. in Placebo
Gruppe 6 SNX + 0.3 mg/ kg Körpergewicht/ Tag partieller A1 Agonist BEISPIEL 4, p.o. in Placebo
Gruppe 7 SNX + 3.0 mg/ kg Körpergewicht/ Tag partieller A1 Agonist BEISPIEL 4, p.o. in Placebo

Drei Wochen nach 5/6-tel Nephrektomie entwickelten die Ratten eine manifeste Proteinurie, ab diesem Zeitpunkt wurden die Ratten für weitere vier Wochen entsprechend der oben angegebenen Gruppen therapiert. Am Protokoll-Ende wurden folgende Proben gewonnen/ Messungen durchgeführt: Acht-Stunden Sammelurin mit Konzentrationsbestimmung der hFABP Konzentration im Urin via ELISA (Rat/Mouse h-FABP ELISA, Hycultbiotech), als Marker für Endorganschädigung, invasive Messung der Isoprenalin-induzierten Steigerung (kumulativ 12.5 ng–250 ng/kg Isoprenaline, i.v.) der systolischen und diastolischen Linksherzfunktion, sowie TaqMan-Analysen von Nierenschädigungsmarkern in der Nierenrinde.

Ergebnisse:

Tabelle 1: Effekte der partiellen A1-Agonisten BEISPIEL 1 und BEISPIEL 4 auf die funktionelle und strukturelle renale Dysfunktion im 5/6-tel Nephrektomie-Rattenmodell im Vergleich zu Enalapril als Referenztherapie

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Gruppe 7
Plasma (P)							
P-Creatinin [mmol/l]	50±1***	65±1	70±2**	66±1	63±1	64±1	63±1
P-Harnstoff [mmol/l]	7±0.2***	10±0.3	15±1***	11±0.5	11±0.3	11±0.3	11±0.3
Urin (U)							
Urin-Volumen [ml/kg KG/h]	1.2±0.1**	1.8±0.1	2.8±0.2***	2.2±0.1	2.0±0.2	1.8±0.1	1.8±0.2
U-Creatinin [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	8.6±1.7***	3.3±0.2	1.6±0.2**	2.4±0.3	2.3±0.3	3.1±0.2	2.7±0.3
U-Harnstoff [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	818 ±162***	349 ±29	198 ±22**	260 ±31	264 ±35	330 ±25	281 ±30
U-Natrium [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	38±9*	17±2	18±3	18±3	31±3	19±3	43±5**

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Gruppe 7
U-Protein [mg/ml Urin/ kg KG/ h]	1.14 ±0.25*	2.19 ±0.51	0.25 ±0.04***	1.07 ±0.28*	0.75 ±0.14**	1.70 ±0.29	0.97 ±0.12*
Nierenschädigungsmarker (Genexpression)							
Kidney Injury Marker-1 [rel. Expression]	11 ±4***	182 ±54	27 ±17***	60 ±17**	62 ±13**	68 ±14**	56 ±18**
Osteopontin [rel. Expression]	1653 ±143***	16243 ±4343	6226 ±4107*	6008 ±1209*	5476 ±1131**	6882 ±1240*	6340 ±1656**
Lipocalin-2 [rel. Expression]	169 ±11**	887 ±222	400 ±236*	307 ±51*	313 ±65*	340 ±49*	283 ±45*
Endorganschädigungsmarker-Konzentration im Urin							
pg hFABP/ ml Urin/ h	414 ± 291***	4726 ± 1792	377 ± 151***	1088 ± 159**	1136 ± 229**	3125 ± 497	1706 ± 249*
pg hFABP/ µmol Creatinin	22 ± 15***	515 ± 186	83 ± 33***	194 ± 36***	175 ± 39***	386 ± 57	218 ± 39**

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung aus 10-12 Messungen. Die statistische Analyse erfolgte mit einer One-Way ANOVA mit Multivarianzanalyse nach Newman Keul mit *p<0.05, ***p<0.01 und ***p<0.001 vs. Gruppe 2 (GraphPad Prism 4.0).

Tabelle 2: Effekte der partiellen A1-Agonisten BEISPIEL 1 und BEISPIEL 4 auf die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, gemessen als hyperresponsive linksventrikuläre Druckabnahme pro Zeit (in mmHg/ s) infolge einer Isoprenalin-Infusion [ng/ kg Körpergewicht], im 5/6-tel Nephrektomie-Rattenmodell im Vergleich zu Enalapril als Referenztherapie

Isoprenalin	Gruppe 1 (n=10)	Gruppe 2 (n=10)	Gruppe 3 (n=12)	Gruppe 4 (n=12)	Gruppe 5 (n=12)	Gruppe 6 (n=12)	Gruppe 7 (n=10)
0	7230±316	7029±298	6613±226	6769±206	6516±334	6518±221	6884±383
12,5	8383±367	8449±351	7972±280	7990±208	7126±283	7733±233	8369±395
25	8453±364	8653±308	8297±285	8283±222	7309±285	8001±224	8557±396
50	8909±339	9310±276	8705±227	8913±282	7990±213	8763±195	9100±341
100	9581±352	10108±364	9267±177	9701±300	8722±183	9621±212	10263±294
250	9737 ±372***	10259 ±351	9359 ±202***	9721 ±307***	9028 ±226***	9968 ±162***	10385 ±352

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Die statistische Analyse umfasste eine One-Way ANOVA mit Multivarianzanalyse nach Bonferroni und den Variablen Isoprenalin-Dosis vs. Therapie, mit ***p<0.001 versus Gruppe 2 über die gesamte Dosis-Wirkungs-Kurve (GraphPad Prism 4.0).

B-4. Wirkung von partiellen A1-Agonisten auf die Nieren- und Herzfunktion in unilateral nephrektomierten und spontan hypertensiven Ratten (Beispiel 2 für chronische Nierenerkrankungen)

Unilateral nephrektomierte, spontan hypertensive Ratten (SHR) sind ein etabliertes Tiermodell zur Untersuchung der Entstehung und Progression einer hypertensiven Schädigung der Glomeruli in der verbleibenden Niere [H. Kinuno et al, "Effects of uninephrectomy on renal structural properties in spontaneusly hypertensive rats", Clin and Exp Pharmacol and Physiol 2005, 32, 173-178]. Diese Schädigung ist gekennzeichnet durch einen erhöhten intraglomerulären Druck und intraglomerulären Fluss bei gleichzeitig reduzierter glomerulärer Filtrationsrate. Weiterhin ist die renale Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen, wie Creatinin und Harnstoff, vermindert und der Elektrolythaushalt gestört, letzteres assoziiert mit einer Volumenretention.

Durchführung: Männlichen SHR Ratten (180-220 g) von Taconic wurde in einer Sitzung die linke Niere entfernt (= UNX). Als Kontrolle dienten normotensive Wistar Kyoto Ratten (WKY) von Taconic. Es wurden folgende Gruppen mit je 12 Ratten pro Gruppe untersucht:

Gruppe 1 WKY
Gruppe 2 UNX + Placebo (60 g Glycerin + 100 g Wasser + 969 g PEG-400)
Gruppe 3 UNX + 10 mg/ kg Körpergewicht/ Tag Enalapril (Referenztherapie, im Trinkwasser)
Gruppe 4 SNX + 1.0 mg/ kg Körpergewicht/ Tag partieller A1 BEISPIEL 1, p.o. in Placebo
Gruppe 5 SNX + 3.0 mg/ kg Körpergewicht/ Tag partieller A1 BEISPIEL 4, p.o. in Placebo

Drei Wochen nach unilateraler Nephrektomie entwickelten die SHR eine manifeste hypertensive Schädigung der Glomeruli in der verbleibenden Niere, ab diesem Zeitpunkt wurden die Ratten für weitere vier Wochen entsprechend der oben angegebenen Gruppen therapiert. Am Protokoll-Ende wurden folgende Proben gewonnen/ Messungen durchgeführt: Acht-Stunden Sammelurin, invasive Messung der systolischen und diastolischen Linksherzfunktion, sowie TaqMan-Analysen von Nierenschädigungsmarkern in der Nierenrinde.

Tabelle 4: Effekte der partiellen A1-Agonisten BEISPIEL 1 und BEISPIEL 4 auf die funktionelle und strukturelle renale Dysfunktion in unilateral nephrektomierten SHR im Vergleich zu Enalapril als Referenztherapie

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Plasma (P)					
P-Creatinin [mmol/l]	50±1.2*	56±0.8	62±1.6*	62±1.1*	58±0.6
P-Harnstoff [mmol/l]	7.0±0.5**	9.1±0.4	9.3±0.4	9.3±0.4	8.7±0.2
Urin (U)					
Urin-Volumen [ml/kg KG/h]	1.9±0.3	1.7±0.3	2.4±0.2	2.1±0.2	1.8±0.2
U-Creatinin [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	2.9±0.6	4.3±1.1	1.5±0.3**	2.1±0.4*	3.4±0.9

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
U-Harnstoff [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	306±65	400±105	153±27**	186±31*	337±89
U-Natrium [µmol/ml Urin/ kg KG/ h]	41±8	29±9	30±5	37±9	46±11
U-Protein [mg/ml Urin/ kg KG/ h]	0.68±0.15*	1.23±0.34	0.43±0.07**	0.53±0.10*	0.96±0.26
Nierenschädigungsmarker (Genexpression)					
CYR61 [rel. Expression]	278±32***	656±73	460±55*	395±47**	274±21***
Lipocalin-2 [rel. Expressi-on]	53±3***	433±239	140±23*	160±24*	119±9**

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Die statistische Analyse umfasste eine One-Way ANOVA mit Multivarianzanalyse nach Newman Keul mit *p<0.05, ***p<0.01 und ***p<0.001 vs. Gruppe 2 (GraphPad Prism 4.0).

Tabelle 5: Effekte der partiellen A1-Agonisten BEISPIEL 1 und BEISPIEL 4 auf die funktionelle und strukturelle myocardiale Dysfunktion in unilateral nephrektomierten SHR im Vergleich zu Enalapril als Referenztherapie

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Herzrate Schläge/min	318±10	352±10	353±7	295±11***	326±9
Systolischer Blutdruck mmHg	117±4***	209±3	132±4***	171±8***	205±5
Diastolischer Blut-druck mmHg	89±4***	151±5	91±5***	112±6***	144±6
Linksherzhypertrophie (LVS/RV-Verältnis, mg/mg)	3.3±0.1***	4.9±0.2	3.7±0.2***	4.3±0.2	4.5±0.2
Linksventrikulärer Ventrikeldruck mmHg	111±3***	198±5	130±5***	169±8**	196±5
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck mmHg	8.1±0.5	11.5±1.1	5.4±0.6	8.5±1.3	10.22±1.6
Druckzunahme pro Zeit (in mmHg/ s)	6656±379***	9923±356	8114±304*	7943±512**	9419±383
Druckabnahme pro Zeit (in mmHg/ s)	-7108±646***	-11362±327	-10130±239*	-10181±523	-10680±524

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Die statistische Analyse umfasste eine One-Way ANOVA mit Multivarianzanalyse nach Newman Keul mit *p<0.05, ***p<0.01 und ***p<0.001 vs. Gruppe 2 (GraphPad Prism 4.0).

B-5. Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe

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, anschließend wird daraus durch Zentrifugation Plasma gewonnen. Die Substanz wird im Plasma über LC/MS-MS analytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentration-Zeit-Verläufen werden die pharmakokinetischen Kenngrößen wie AUC (Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve), Cmax (maximale Plasmakonzentration), T1/2 (Halbwertszeit) und CL (Clearance) mittels eines validierten pharmakokinetischen Rechenprogramms berechnet.

B-6. Bestimmung der freien Fraktion in Plasma mittels Transil

Die Verteilung einer Verbindung zwischen Wasser und oberflächenunterstützten Ei-Lecithin-Membranen (Transil) einerseits (MA_{Puffer}) und zwischen Plasma und oberflächenunterstützten Ei-Lecithin-Membranen (Transil) andererseits (MA_{Plasma}) werden gemessen.

Die gelöste Test-Substanz wird zu Suspensionen aus Transil/Puffer und Transil/Plasma pipetiert. Nach diesen Inkubationen, wird das Transil durch Zentrifugation bei 1800g von der jeweiligen Phase getrennt. Die Substanzkonzentrationen vor der Zentrifugation und im Überstand nach der Zentrifugation werden bestimmt. Die freie Fraktion wird als das Verhältnis der Membranaffinität in Plasma (MA_{Plasma}) und in Puffer (MA_{Puffer}) berechnet.

B-7. ZNS-Wirkung von Substanzen

Mögliche Effekte einer einzelnen oralen Gabe einer Testsubstanz auf Verhaltensparameter, Bewegungsaktivität ("open field test") und Körpertemperatur werden in Ratten untersucht. Die Testsubstanzen werden oral in steigender Dosierung verabreicht. Kontrolltiere erhalten nur das Vehikel (Ethanol/Solutol/Wasser (10:40:50, V/V/V). Jede Behandlungsgruppe besteht aus 6 männlichen Ratten. Die Tiere werden auf Verhaltensänderungen und Änderungen in der Körpertemperatur hin nach 0.5, 1, 2, und 7 Stunden untersucht. Nach ca. 0.5 und 7 Stunden werden die Tiere außerdem auf mögliche Substanz-abhängige Veränderungen in ihrer Bewegungsaktivität im "open field test" (freie Bewegung im Käfig) untersucht. Plasmakonzentrationen der Testsubstanzen werden in Satellitengruppen bestimmt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

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

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

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

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

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

Herstellung:

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

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

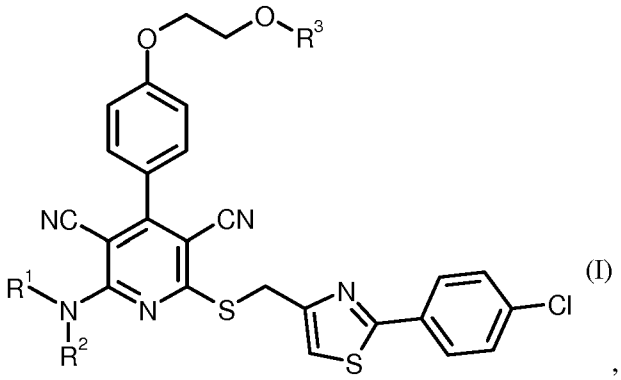
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

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

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



(I)

,

in denen

R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,,

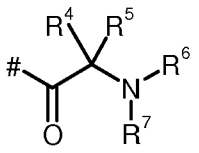
wobei (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkoxy oder (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

oder

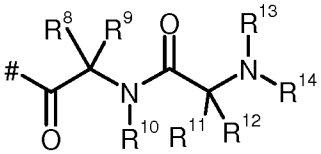
R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 7-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



oder



,

steht, wobei

\# für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{11} für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze

zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen, infolge des renokardialen und/oder kardiorenalen Syndroms.

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

R^1 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^2 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkoxy oder (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

oder

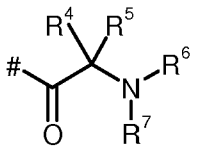
R^1 und R^2 jeweils für Wasserstoff stehen

oder

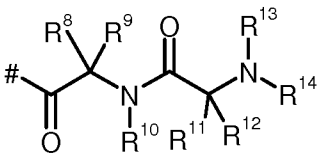
R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 7-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



oder



,

steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{11} für Wasserstoff oder die Seitengruppe einer natürlichen α-Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze

in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitende akute und/oder chronische Herzerkrankungen, infolge des renokardialen und/oder kardiorenalen Syndroms.

3. Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, in welcher

R^1 für Wasserstoff oder (C_1-C_3)-Alkyl steht,

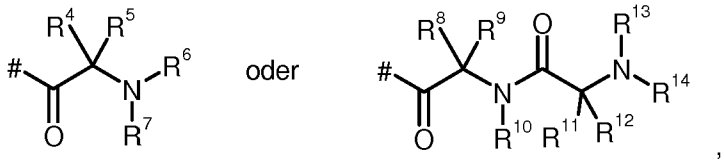
R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_3)-Alkyl steht,

wobei (C_1-C_3)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

wobei der 4- bis 6-gliedrige Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



,

steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze

zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen, infolge des renokardialen und/oder kardiorenalen Syndroms.

4. Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder 3, in welcher

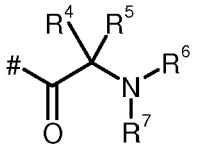
R^1 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

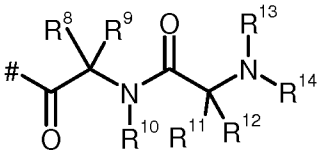
oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann, bilden,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



oder



,

steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze

zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen, infolge des renokardialen und/oder kardiorenalen Syndroms.

5. Verbindung der Formel (I) gemäss einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3 oder 4, in welcher

R^1 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

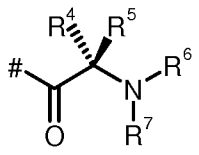
R^2 für Wasserstoff oder Ethyl steht,

oder

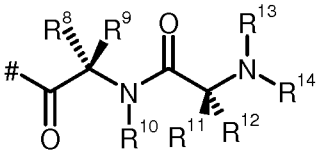
R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

wobei der Azetidinylring mit einem Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



oder



,

steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Sauerstoffatom steht,

R^4 für 3-Aminopropan-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Methyl, 2-Aminoeth-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, 3-Guanidinopropan-1-yl oder Imidazol-4-ylmethyl steht,

R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} für Wasserstoff steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen, infolge des renokardialen und/oder kardiorenalen Syndroms.

6. Verbindung der Formel (I) gemäss einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, ausgewählt aus folgender Gruppe:

2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-6-(diethylamino)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(3-methoxyazetidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

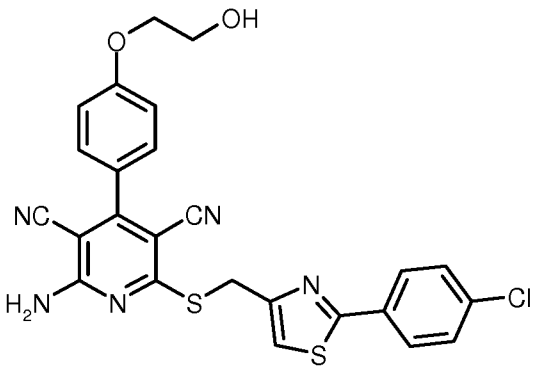
2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril,

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze

zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen, infolge des renokardialen und/oder kardiorenalen Syndroms.

7. Verbindung der Formel,



2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

sowie ihrer N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze

zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-Erkrankungen mit und ohne begleitender akuten und/oder chronischen Herzerkrankungen, infolge des renokardialen und/oder kardiorenalen Syndroms.

8. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von akuten und/oder chronischen Nieren-erkrankungen mit und ohne begleitender akuter und/oder chronischer Herzerkrankung, infolge des renokardialen und/oder kardiorenalen Syndroms in Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen pharmazeutisch geeigneten Additiv.